

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 1 月 8 日 (08.01.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/002964 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 239/48, A61K
31/505, 31/506, 31/5377, 31/541, 31/551, A61P 11/00,
11/06, 43/00, C07D 401/12, 403/12, 405/12, 409/12,
417/12, A61K 31/55, C07D 405/14

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/008129

(22) 国際出願日: 2003 年 6 月 26 日 (26.06.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-190959 2002 年 6 月 28 日 (28.06.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 山之内
製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8411 東京都 中央区 日本橋
本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 永嶋 信也 (NA-
GASHIMA, Shinya) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば
市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
長田 宏 (NAGATA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県
つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki
(JP). 岩田 正洋 (IWATA, Masahiro) [JP/JP]; 〒305-8585
茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会
社内 Ibaraki (JP). 横田 正樹 (YOKOTA, Masaki) [JP/JP]; 〒
305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬
株式会社内 Ibaraki (JP). 森友 博幸 (MORITOMO, Hi-
royuki) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が
丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP). 中居 英
一 (NAKAI, Eiichi) [JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).
黒光 貞夫 (KUROMITSU, Sadao) [JP/JP]; 〒305-8585
茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会
社内 Ibaraki (JP). 大賀 圭子 (OHGA, Keiko) [JP/JP]; 〒
305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山之内製薬
株式会社内 Ibaraki (JP). 竹内 誠 (TAKEUCHI, Makoto)
[JP/JP]; 〒305-8585 茨城県 つくば市 御幸が丘 2 1 山
之内製薬株式会社内 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 長井 省三 (NAGAI, Shozo); 〒174-8612 東京
都 板橋区 蓮根三丁目 1 7 番 1 号 山之内製薬株式
社 特許部内 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: DIAMINOPYRIMIDINECARBOXYA MIDE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体

(57) Abstract: A compound which is usable in the prevention of and/or treatments for respiratory diseases in which STAT 6 partic-
ipates, especially asthma, chronic obstructive pulmonary diseases, etc. The compound is either a pyrimidine derivative having in the
2-position an arylamino or arylethylamino group optionally substituted by a specific substituent, in the 4-position an amino group
substituted by benzyl, etc., and an optionally substituted carbamoyl group in the 5-position or a salt of the derivative.(57) 要約: S T A T 6 が関与する呼吸器疾患、殊に喘息や慢性閉塞性肺疾患等の予防・治療に用いることができる化
合物の提供。 2 位に、特定の置換基で置換されていてもよいアリアルアミノ又はアリアルエチルアミノ基、4 位
にベンジル基等で置換されたアミノ基、5 位に置換されていてもよいカルバモイル基をそれぞれ有するピリミジン
誘導体又はその塩の提供。

WO 2004/002964 A1

明 細 書

ジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体

技術分野

本発明は、医薬、特に STAT6(Signal transducer and activator of transcription 6)の関与する呼吸器疾患の治療剤として有用な STAT6 阻害剤並びに新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体に関する。

背景技術

喘息は気道の慢性炎症、過剰反応を伴う可逆的な気道閉塞を特徴とする疾患であり、CD4⁺T 細胞、特に Th2 細胞が重要な働きをしていることが知られている。Th2 細胞は Thp 細胞から IL-4 によって分化誘導され、また、Th2 細胞から産生される IL-4 や IL-13 は、IgE 抗体産生、好酸球の活性化・浸潤及び粘液分泌上昇を誘導し、気道収縮及び気道の慢性炎症を引き起こすことが知られている。更に、IL-13 は、喘息や慢性閉塞性肺疾患(COPD)等の呼吸器疾患で認められる気道上皮肥厚、気道上皮下線維化(J. Clin. Invest. 103, 6, 779-788, 1999)及び肺泡破壊(J. Clin. Invest. 106, 1081-1093, 2000)等の症状にも関与していることが報告されている。

IL-4 及び IL-13 の細胞内のシグナル伝達には STAT6(Signal transducer and activator of transcription 6)が介在している。STAT6 の欠損により Thp 細胞から Th2 細胞への分化が起こらないこと(Immunity 4, 313-319, 1996)、並びに、STAT6 欠損マウスによる喘息モデルにおいて、IgE 産生、気道反応性亢進、気道及び肺への好酸球浸潤が抑制されること(J. Exp. Med. 187, 9, 1537-1542, 1998)が報告されており、STAT6 の喘息等炎症性呼吸器疾患への関与が示唆されている。

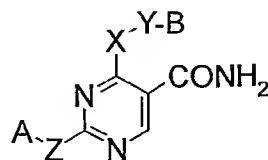
また、アレルギー性鼻炎患者への抗原投与により鼻粘膜の STAT6 及び IL-4 mRNA が上昇すること(Clin. Exp. Allergy 30, 86-93, 1709-1716, 2000)、更に、IL-4 をマウスに過剰発現させることにより皮膚への炎症細胞浸潤等皮膚炎様症状が誘発されること(J. Invest. Dermatol. 117, 4, 977-983 (2001)) が報告されており、STAT6 のアレルギー性鼻炎や皮膚炎への関与が示唆されている。

STAT6 は、IL-4 受容体及び IL-13 受容体の構成因子である IL-4 受容体 α 鎖 (IL-4R

α) の GYKXF モチーフに結合しており (Science 165, 1265-1267, 1994)、それら受容体には、JAK ファミリーキナーゼも結合している。IL-4 又は IL-13 が受容体に結合すると、STAT6 は JAK ファミリーキナーゼによりチロシンリン酸化され、2 量体化して核内へ移行し、転写因子として機能を発揮する (Science 165, 1265-1267, 1994)。従って、これらの過程のいずれか、例えば STAT6 のチロシンリン酸化を阻害できれば、STAT6 の転写因子としての機能を抑制することが可能となり、前述の IL-4 や IL-13 の関与する種々の疾患の治療に有効であることが期待される。

遺伝子配列系統樹より JAK ファミリーキナーゼとは異なる系統関係に分類される Zap/Syk ファミリーキナーゼである Syk チロシンキナーゼ (Genome Biology 3, research0043.1-0043.12) が、抗体受容体 (Fc ϵ RI、Fc γ R) 及び抗原受容体 (BCR、TCR) からのシグナルや GM-CSF による好酸球のアポトーシス阻害シグナルを介在していることから、Syk 阻害剤が喘息を含む炎症若しくはアレルギー疾患として期待されることが報告されている (例えば、特許文献 1)。しかしながら、Syk が IL-4 や IL-13 のシグナルに関与することを示す報告はない。Syk 阻害剤は、B 細胞や T 細胞それぞれの抗原受容体を介した活性化の全てを抑制し、抗体ではサブクラスに関わらず抗体産生を阻害し、また T 細胞サブセットでは非特異的にヘルパー T 細胞分化を抑制することによりその効果を発現すると考えられる。即ち、Syk 阻害剤では感染防御や免疫機能等の抑制作用が必ず伴うことが予測される。一方、STAT6 阻害剤は、STAT6 の機能が IL-4 や IL-13 に特異的であることから、抗体では IgE 産生を、T 細胞サブセットでは Th2 分化を特異的に抑制する。よって、STAT6 阻害剤は、感染防御や免疫機能等に影響の少ないアレルギー又は炎症性呼吸器疾患の治療剤として有効であると期待される (J. Clin. Invest., 109, 1279-1283, 2002)。

Syk チロシンキナーゼ阻害に基づく炎症性・アレルギー性疾患や免疫性疾患等の治療に有用なジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が報告されており、例えば特許文献 1 には下記化合物が報告されている。

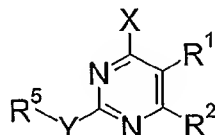


(Z は O、NR² 又は結合部、A は置換基を有していてもよい低級アルキルやアリール等をそれぞれ示し、当該置換基を有していてもよいアリールの置換基としては、-NH₂、

-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)₂、-NH-低級アルキレン-アリール、-NH-シクロアルキル、-NH-アリール、-NH-ヘテロアリール等が開示されているものの飽和ヘテロ環であることはなく、また置換基を有していてもよい低級アルキルの置換基として 3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル基の具体的開示はない。詳細は当該公報参照。)

しかしながら、当該化合物の STAT6 への作用はおろか、IL-4 や IL-13 への作用は開示されていない。また、Syk チロシンキナーゼは、B 細胞、T 細胞、肥満細胞等を抗原刺激した際のシグナル伝達に関与していることから、その阻害剤は炎症性疾患の治療剤としての効果が期待できるものの、免疫抑制等の作用も考慮しなければならない。

また、ジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体を包含する一般式で表される、抗ウイルス活性を有する下記化合物も報告されている (例えば、特許文献 2)。



(X は-NR³R⁴等、Y は-N(R⁶)-等、R¹ は-C(O)NR⁷R⁸等、R⁵ はアリール等を示し、当該アリールは-NR⁹R¹⁰、-R¹¹等で置換されていてもよく、ここに当該 R⁹及び R¹⁰は、水素、(C1-C8)アルキル、アリール、アリール-(C1-C4)アルキル又はアリールオキシ-(C1-C4)アルキルを示すものの、飽和ヘテロ環であることはなく、また R⁵-Y 部が 4-ヒドロキシフェネチル基である具体的化合物の開示はない。詳細は当該公報参照。)

その他、PDE5 阻害剤 (例えば、特許文献 3。ピペリジン環の 2 位置換基は置換されていてもよい低級アルキルアミノ又はインダニルアミノ基)、NOS 阻害剤 (例えば、特許文献 4。イミダゾリルフェニル基及び 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル基が必須)、抗癌剤 (例えば、特許文献 5。ピペリジン環の 4 位置換基は環基が直接結合したアミノ基)、抗真菌剤 (例えば、特許文献 6。ピペリジン環の 4 位置換基上にアルキニル基が必須) 等に有用なピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が報告されているが、いずれも STAT6 活性化阻害作用については開示も示唆もない。

また、STAT6 活性化阻害剤としてはジヒドロチアジアゾール誘導体 (例えば、特許文献 7)、イミダゾピリミジン誘導体 (例えば、特許文献 8)、ベンゾフラン誘導体 (例えば、特許文献 9)、イミダゾ[2,1-b]チアゾール誘導体 (例えば、特許文献 10)、テトラヒドロキノリン誘導体 (例えば、特許文献 11) 等が報告されているが、ピリミジン誘導体に関する報告はない。

特許文献 1

国際公開第 99/31073 号パンフレット

特許文献 2

国際公開第 99/41253 号パンフレット

特許文献 3

国際公開第 01/83460 号パンフレット

特許文献 4

国際公開第 01/72744 号パンフレット

特許文献 5

国際公開第 00/39101 号パンフレット

特許文献 6

独国特許出願公開第 4029650 号明細書

特許文献 7

特開 2000-229959 号公報

特許文献 8

国際公開第 02/14321 号パンフレット

特許文献 9

国際公開第 02/53550 号パンフレット

特許文献 10

特開平 11-106340 号公報

特許文献 11

国際公開第 02/79165 号パンフレット

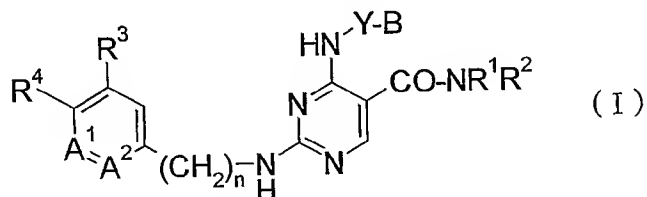
STAT6 活性化阻害剤は、喘息や COPD 等の呼吸器疾患の治療剤として期待され、新たな化合物の創製が切望されている。

発明の開示

本発明者等は、特許文献 1 に一部開示のジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体が STAT6 活性化阻害活性を有することを見出した。当該阻害活性を有することは、免疫機能の抑制作用が少ない、喘息や COPD 等の呼吸器疾患の治療剤として期待できるだけでなく、その他の炎症性・アレルギー性疾患の治療剤としても有用である。そこで、副作用の少ない、呼吸器疾患等の治療に有用な新規化合物を提供すること、さ

らにはこれらを含む医薬を提供することを目的として、STAT6 の活性化阻害活性を有する化合物につき鋭意検討した。その結果、2 位に特定の結合手でリンクされた芳香環基、4 位に置換アミノ基を有する新規なジアミノピリミジン-5-カルボキサミド誘導体を見出し、該化合物が強力かつ選択的な STAT6 阻害作用を有することを知見し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、下記式 (I) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩を有効成分として含有する、STAT6 の活性化阻害剤に関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A¹: CR⁵ 又は N、

R⁵: -H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、

A²: CR⁶ 又は N、

R⁶: -H、-ハロゲン、

R³: -R⁰、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OR⁰、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-ヘテロ環、-O-ヘテロ環、-N(R⁰)-ヘテロ環、-低級アルキレン-ヘテロ環、-O-低級アルキレン-ヘテロ環、-S-低級アルキレン-ヘテロ環、-SO-低級アルキレン-ヘテロ環、-SO₂-低級アルキレン-ヘテロ環、-N(R⁰)-低級アルキレン-ヘテロ環、-低級アルキレン-CO-ヘテロ環、-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-SO₂-N(R⁰)-低級アルキル又は-低級アルキレン-N(R⁰)-CO₂-低級アルキレン-フェニル、

R⁰: 同一又は互いに異なって、H 又は低級アルキル、

n: 0 又は 2、

R⁴: (i) n=2 のとき、-R⁰、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OR⁰、-N(R⁰)-CHO、-N(R⁰)-CO-低級アルキル又は-N(R⁰)-SO₂-低級アルキル、

(ii) n=0 のとき、-H、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OH、-NH-CHO、-CON(R⁰)₂、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH₂、-低級アルキレン-NHCONH₂、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級

アルキル、-低級アルキレン-CN 又は-CH(低級アルキレン-OH)₂、或いは式-X^a-R^{4a}で示される基、

X^a: 単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO₂-、-N(R⁰)-、-N(R⁰)CO-、-N(R⁰)SO₂-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R⁰)-、-低級アルキレン-N(R⁰)CO-、-低級アルキレン-N(R⁰)SO₂-、-低級アルキレン-N(R⁰)CO₂-、-N(CO-R⁰)-、-N(SO₂-低級アルキル)-、-CON(R⁰)-、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級アルケニレン-CON(R⁰)-、-低級アルケニレン-CO₂-、-O-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-N(R⁰)-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-CO-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-CON(R⁰)-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-又は-N(R⁰)CO-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、

k 及び m: 同一又は互いに異なって、0、1、2、3 又は 4、

R^{4a}: 低級アルキル、フェニル、ヘテロ環、シクロアルキル、低級アルキレン-フェニル、低級アルキレン-ヘテロ環、低級アルキレン-OH、低級アルケニル、低級アルケニレン-フェニル又は低級アルケニレン-ヘテロ環、

ここに、R³ 及び R^{4a} におけるヘテロ環は、1～5 個の、低級アルキル、ハロゲン、-OR⁰、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-SO₂-低級アルキル、低級アルキレン-OR⁰、-N(R⁰)₂、-CO₂R⁰、-CON(R⁰)₂、-CN、-CHO、-SO₂N(R⁰)₂、-N(R⁰)-SO₂-低級アルキル、-N(R⁰)-CO-N(R⁰)₂、-N(R⁰)-CO₂-低級アルキル、-N(R⁰)-CO₂-シクロアルキル、-NH-C(=NH)-NH-低級アルキル、-NH-C(=N-CN)-NH-低級アルキル、ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-NH-C(=NH)-NH₂、-O-フェニル、-CO-フェニル、-N(R⁰)-CO-低級アルキル、-N(R⁰)-CO-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-低級アルキレン-N(R⁰)-CO-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-CO-N(R⁰)-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-CO-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-CO-低級アルキレン-CO₂R⁰、-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-低級アルキレン-CO₂R⁰、-低級アルキレン-CO-N(R⁰)₂、-低級アルキレン-N(R⁰)-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R⁰)-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R⁰)-SO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、=N-O-R⁰ 又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、1～5 個の、

低級アルキル、OH、O-低級アルキル又は $N(R^0)_2$ で置換されていてもよい、
 また、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 及 X^a における低級アルキレンは、1～5個の、 $-OR^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)COR^0$ 又はヘテロ環で置換されていてもよい、
 或いは、 R^3 及び R^4 が一体となって、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 、 $^*-(CH_2)_3-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-C(O)-$ 、 $^*-N(R^7)-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N(R^7)-$ 、 $^*-N=CH-CH=CH-$ 、 $^*-CH=N-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N=CH-$ 、 $^*-CH=CH-CH=N-$ 、 $^*-N=CH-CH=N-$ 、 $^*-CH=N-N=CH-$ 、 $^*-N(R^7)-N=CH-$ 、 $^*-CH=N-N(R^7)-$ 、 $^*-O-CH_2-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_3-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $^*-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $^*-CH=CH-C(O)-O-$ 又は $^*-N=C(CF_3)-NH-$ 、

ここに、*は R^3 で示す位置への結合を示す、

R^7 : -H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル、

B : H、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲンで置換された低級アルキル、CN、S-低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環、

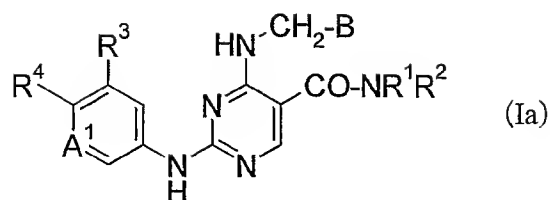
Y : 単結合 ; あるいは、ハロゲン、OH、O-低級アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -低級アルキル 及び $-N$ (低級アルキル) $_2$ から選択される1～5個の基で置換されていてもよい低級アルキレン、

R^1 及び R^2 : 同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又はO-低級アルキル。))

また、本発明によれば、ジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩を有効成分として含有する、Th2細胞の分化抑制剤が提供される。

また、本発明は、STAT6の活性化阻害剤若しくはTh2細胞の分化抑制剤製造のための、式(I)で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩の使用にも関する。更に、本発明は、有効量の式(I)で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩を、哺乳動物に投与することからなる、STAT6の活性化を阻害する方法若しくはTh2細胞の分化を抑制する方法にも関する。

更に、本発明は、上記式(I)の化合物に包含され、式(I)の R^4 に1個以上の飽和ヘテロ環基を有することを特徴とする、下記式(Ia)で示される新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩にも関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A^1 : CR^5 又は N、

R^5 : -H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、

R^3 : $-R^0$ 、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、 $-OR^0$ 、-S-低級アルキル、
-CO-低級アルキル、 $-CO_2$ -低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-飽和ヘテロ環、
 X^b -ヘテロアリール、 $-X^b$ -飽和ヘテロ環、 $-X^b$ -ヘテロアリール、-低級アルキレン-
 $N(R^0)_2$ 、 $-SO_2-N(R^0)$ -低級アルキル又は-低級アルキレン- $N(R^0)-CO_2$ -低級アルキレン-
フェニル、

X^b : -低級アルキレン-、-O-低級アルキレン-、-S-低級アルキレン-、-SO-低級アル
キレン-、 $-SO_2$ -低級アルキレン-、 $-N(R^0)$ -低級アルキレン-又は-低級アルキレン-
CO-

R^0 : 同一又は互いに異なって、H 又は低級アルキル、

R^4 : $-X^a$ -飽和ヘテロ環、-低級アルキレン-飽和ヘテロ環、又は-低級アルケニレン-飽和
ヘテロ環、

X^a : 単結合、-O-、-CO-、-S-、 $-SO_2$ -、 $-N(R^0)$ -、 $-N(R^0)CO$ -、 $-N(R^0)SO_2$ -、-低級アル
キレン-O-、-低級アルキレン- $N(R^0)$ -、-低級アルキレン- $N(R^0)CO$ -又は-低級アル
キレン- $N(R^0)SO_2$ -、-低級アルキレン- $N(R^0)CO_2$ -、 $-N(CO-R^0)$ -、 $-N(SO_2$ -低級アル
キル)-、 $-CON(R^0)$ -、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級ア
ルケニレン- $-CON(R^0)$ -、-低級アルケニレン- $-CO_2$ -、 $-O-(CH_2)_k$ -シクロアルキレン-
 $(CH_2)_m$ -、 $-N(R^0)-(CH_2)_k$ -シクロアルキレン- $(CH_2)_m$ -、 $-CO-(CH_2)_k$ -シクロアルキレ
ン- $(CH_2)_m$ -、 $-CON(R^0)-(CH_2)_k$ -シクロアルキレン- $(CH_2)_m$ -又は $-N(R^0)CO-(CH_2)_k$ -シ
クロアルキレン- $(CH_2)_m$ -、

k 及び m : 同一又は互いに異なって、0、1、2、3 又は 4、

ここに、 R^3 及び R^4 における飽和ヘテロ環は、1～5個の、低級アルキル、ハロゲン、
- OR^0 、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、 $-SO_2$ -低級アルキル、低級アルキレ
ン- OR^0 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、CN、CHO、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)-SO_2$ -低級

アルキル、 $-N(R^0)-CO-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)-CO_2$ -低級アルキル、 $-N(R^0)-CO_2$ -シクロアルキル、 $-NH-C(=NH)-NH$ -低級アルキル、 $-NH-C(=N-CN)-NH$ -低級アルキル、飽和ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、ヘテロアリール、-低級アルキレン- $NH-C(=NH)-NH_2$ 、-O-フェニル、-CO-フェニル、 $-N(R^0)-CO$ -低級アルキル、 $-N(R^0)-CO$ -低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、-低級アルキレン- $N(R^0)-CO$ -低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、 $-CO-N(R^0)$ -低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、 $-CO$ -低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、 $-CO$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、-低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、-低級アルキレン- CO_2R^0 、-低級アルキレン- $CO-N(R^0)_2$ 、-低級アルキレン- $N(R^0)-CO$ -低級アルキル、-低級アルキレン- $N(R^0)-CO_2$ -低級アルキル、-低級アルキレン- $N(R^0)-SO_2$ -低級アルキル、-低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、 $=N-O-R^0$ 又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、1～5 個の、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又は $N(R^0)_2$ で置換されていてもよい、

また、 R^3 、 R^4 及 X^a における低級アルキレンは、1～5 個の、 $-OR^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)COR^0$ 又はヘテロ環で置換されていてもよい、

或いは、 R^3 及び R^4 が一体となって、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 、 $^*-(CH_2)_3-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-C(O)-$ 、 $^*-N(R^7)-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N(R^7)-$ 、 $^*-N=CH-CH=CH-$ 、 $^*-CH=N-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N=CH-$ 、 $^*-CH=CH-CH=N-$ 、 $^*-N=CH-CH=N-$ 、 $^*-CH=N-N=CH-$ 、 $^*-N(R^7)-N=CH-$ 、 $^*-CH=N-N(R^7)-$ 、 $^*-O-CH_2-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_3-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $^*-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $^*-CH=CH-C(O)-O-$ 又は $^*-N=C(CF_3)-NH-$ 、ここに、 $*$ は R^3 で示す位置への結合を示す、

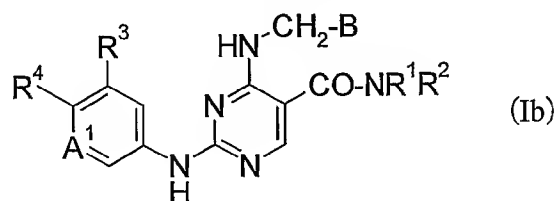
R^7 : -H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル

B : 置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

R^1 及び R^2 : 同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又は O-低級アルキル。))

更に、本発明は、上記式 (I) の化合物に包含され、式 (I) の R^3 に 1 個以上の

飽和ヘテロ環基を有することを特徴とする、下記式 (Ib) で示される新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩にも関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A^1 : CR^5 又は N、

R^5 : -H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、

R^3 : -飽和ヘテロ環、又は- X^b -飽和ヘテロ環、

X^b : -低級アルキレン-、-O-、- $N(R^0)$ -、-O-低級アルキレン-、-S-低級アルキレン-、-SO-低級アルキレン-、- SO_2 -低級アルキレン-、- $N(R^0)$ -低級アルキレン-又は-低級アルキレン-CO-、

R^0 : 同一又は互いに異なって、H 又は低級アルキル、

R^4 : -H、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OH、-NH-CHO、- $CON(R^0)_2$ 、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH₂、-低級アルキレン-NHCONH₂、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-CN、-CH(低級アルキレン-OH)₂ 又は- X^a - R^{4a} 、

X^a : 単結合、-O-、-CO-、-S-、- SO_2 -、- $N(R^0)$ -、- $N(R^0)CO$ -、- $N(R^0)SO_2$ -、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン- $N(R^0)$ -、-低級アルキレン- $N(R^0)CO$ -又は-低級アルキレン- $N(R^0)SO_2$ -、-低級アルキレン- $N(R^0)CO_2$ -、- $N(CO-R^0)$ -、- $N(SO_2$ -低級アルキル)-、- $CON(R^0)$ -、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級アルケニレン- $CON(R^0)$ -、-低級アルケニレン-CO₂-、-O-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、- $N(R^0)$ -(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-CO-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、- $CON(R^0)$ -(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-又は- $N(R^0)CO$ -(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、

k 及び m : 同一又は互いに異なって、0、1、2、3 又は 4、

R^{4a} : 低級アルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、低級アルキレン-フェニル、低級アルキレン-ヘテロアリール、低級アルキレン-OH、低級アルケニル、低級アルケニレン-フェニル又は低級アルケニレン-ヘテロアリール、

ここに、 R^3 及び R^{4a} における飽和ヘテロ環及びヘテロアリールは、1～5個の、低級アルキル、ハロゲン、 $-OR^0$ 、 $-S$ -低級アルキル、 $-S(O)$ -低級アルキル、 $-SO_2$ -低級アルキル、低級アルキレン- OR^0 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-SO_2N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)-SO_2$ -低級アルキル、 $-N(R^0)-CO-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)-CO_2$ -低級アルキル、 $-N(R^0)-CO_2$ -シクロアルキル、 $-NH-C(=NH)-NH$ -低級アルキル、 $-NH-C(=N-CN)-NH$ -低級アルキル、ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい)、低級アルキレン- $NH-C(=NH)-NH_2$ 、 $-O$ -フェニル、 $-CO$ -フェニル、 $-N(R^0)-CO$ -低級アルキル、 $-N(R^0)-CO$ -低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、低級アルキレン- $N(R^0)-CO$ -低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、 $-CO-N(R^0)$ -低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、 $-CO$ -低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、 $-CO$ -低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、低級アルキレン- CO_2R^0 、低級アルキレン- $CO-N(R^0)_2$ 、低級アルキレン- $N(R^0)-CO$ -低級アルキル、低級アルキレン- $N(R^0)-CO_2$ -低級アルキル、低級アルキレン- $N(R^0)-SO_2$ -低級アルキル、低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい)、低級アルキレン- O -低級アルキレン-フェニル、 $=N-O-R^0$ 又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、1～5個の、低級アルキル、OH、 O -低級アルキル又は $N(R^0)_2$ で置換されていてもよい、

また、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 及 X^a における低級アルキレンは、1～5個の、 $-OR^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)COR^0$ 又はヘテロ環で置換されていてもよい、

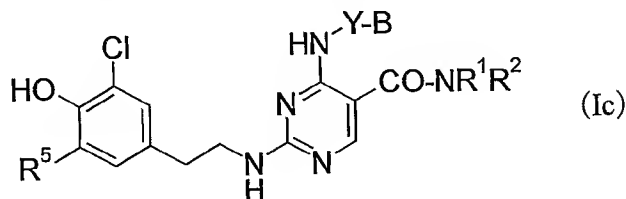
或いは、 R^3 及び R^4 が一体となって、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 、 $^*-(CH_2)_3-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-C(O)-$ 、 $^*-N(R^7)-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N(R^7)-$ 、 $^*-N=CH-CH=CH-$ 、 $^*-CH=N-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N=CH-$ 、 $^*-CH=CH-CH=N-$ 、 $^*-N=CH-CH=N-$ 、 $^*-CH=N-N=CH-$ 、 $^*-N(R^7)-N=CH-$ 、 $^*-CH=N-N(R^7)-$ 、 $^*-O-CH_2-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_3-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $^*-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $^*-CH=CH-C(O)-O-$ 又は $^*-N=C(CF_3)-NH-$ 、ここに、 $*$ は R^3 で示す位置への結合を示す、

R^7 : $-H$ 、低級アルキル、 $-CO$ -低級アルキル

B: 置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

R¹ 及び R² : 同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又は O-低級アルキル。)

更に、本発明は、上記式 (I) の化合物に包含され、2 位アミノ基が(置換フェニル)エチルアミノ基である、下記式 (Ic) で示される新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩にも関する。



(式中の記号は以下の意味を有する。

R^5 : -H 又は -ハロゲン、

B：低級アルキル及びハロゲンから選択される1～3個の置換基を有していてもよいフェニル、

Y: 単結合又は-CH₂-、

R^1 及び R^2 : 同一又は互いに異なって、H 又は置換基を有していてもよい低級アルキル。

更に、また、本発明は、上記式 (Ia)、(Ib) 又は (Ic) で示される新規なジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬、殊に、喘息や COPD 等の呼吸器疾患の予防・治療剤として有効な医薬組成物にも関する。

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アルキレン」及び「アルケニレン」なる語は、直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」は、好ましくは C_{1-6} のアルキル、より好ましくは C_{1-4} のアルキルであり、更に好ましくは、メチル、エチル、イソプロピル等の C_{1-3} アルキルである。「低級アルキレン」は、好ましくは C_{1-6} のアルキレンであり、より好ましくは C_{1-4} のアルキレン、更に好ましくは C_{1-2} のアルキレンである。「低級アルケニル」は、 C_{2-6} のアルキルの任意の位置に 1 個以上の二重結合を有することを、「低級アルキニル」は、 C_{2-6} のアルキル鎖の任意の位置に 1 個以上の三重結合を有することを、「低級アルケニレン」は、 C_{2-6} のアルキレンの任意の位置に 1 個以上の二重結合を有することを意味する。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br 及び I を示し、好ましくは、F、Cl 及び Br である。

「ハロゲンで置換された低級アルキル」とは、1 個以上のハロゲンで置換された低級アルキルであり、好ましくは、1～5 個の F を有する C_{1-2} のアルキルであり、例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルが挙げられる。「ハロゲンで置換された低級アルキレン」とは、1 個以上のハロゲンで置換された低級アルキレンであり、好ましくは、1～6 個の F を有する C_{1-3} のアルキレンである。

「アリール基」として、好ましくは炭素数 6～14 個の単環乃至 3 環式アリール基である。更に好ましくは、フェニル及びナフチル基である。また、フェニル基に 5～8 員のシクロアルキル環が縮環し、例えばインダニル、テトラヒドロナフチル基等を形成していても良い。「シクロアルキル基」は、炭素数 3～12 個のシクロアルキル基であり、架橋環やスピロ環を形成していてもよい。好ましくは炭素数 3～10 個のシクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチル及びノルボルニルである。

「シクロアルキレン」とは、「シクロアルキル基」の任意の位置の水素原子を 1 個除去してなる二価基を意味し、例えば、シクロヘキサン-1,4-ジイル、シクロヘキサン-1,1-ジイル、シクロペンタン-1,1-ジイル等が挙げられる。

「飽和ヘテロ環」とは、O、S 及び N から選択されるヘテロ原子を 1～4 個含有する 4～8 員の飽和単環ヘテロ環基、及び、該飽和ヘテロ環同士、又は該ヘテロ環がシクロアルキル環と縮環した二又は三環式ヘテロ環基を示す。環原子である S 又は N が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよく、架橋環やスピロ環を形成してもよい。好ましくは、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、ピロリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキソラニル、ホモモルホリニル等の飽和ヘテロ環、又は、2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]ヘプチル、2,8-ジアザスピロ[4,5]デカン等の架橋環が挙げられる。

「ヘテロアリール」とは、O、S 及び N から選択されるヘテロ原子を 1～4 個含有する 5 又は 6 員の単環ヘテロアリール、及び、(i) ヘテロアリール同士、(ii) ヘテロアリールとシクロアルキル環、(iii) ヘテロアリールとベンゼン環、(iv) 飽和ヘテロ環とヘテロアリール又は(v) 飽和ヘテロ環とベンゼン環が縮環した二又は三環式ヘテロ環

基を示す。環原子である S 又は N が酸化されオキシドやジオキシドを形成してもよく、また、架橋環やスピロ環を形成してもよい。好ましくは、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、クロマニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、ピロリジニル等が挙げられる。

「ヘテロ環基」とは、前記「飽和ヘテロ環」及び「ヘテロアリアル」並びにジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロピリミジニル等の「一部不飽和化されたヘテロ環」を包含する。

「置換基を有していてもよい」とは、「置換されていない」、あるいは「同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換された」ことを意味する。

「置換基を有していてもよいシクロアルキル」における置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であり、好ましくは以下の G 群から選択される基である。

G 群：-低級アルキル、-OH、-O-低級アルキル、-アリアル、-ヘテロ環及びオキシ。

「置換基を有していてもよいアリアル」及び「置換基を有していてもよいヘテロ環」における置換基としては、これらの環の置換基として用いることができる基であり、好ましくは以下の P 群から選択される基である。

P 群：-Q 群の基で置換されていてもよい低級アルキル、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OH、-CN、-O-(Q 群の基で置換されていてもよい低級アルキル)、-O-ハロゲンで置換された低級アルキル、-S-低級アルキル、-NH₂、-NH-(Q 群の基で置換されていてもよい低級アルキル)、-N(Q 群の基で置換されていてもよい低級アルキル)₂、-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-ヘテロ環、-低級アルキレン-フェニル、-ヘテロ環、-CO-ヘテロ環、-CHO、-CO₂H、-CO₂ 低級アルキル、-ニトロ、-SO-低級アルキル、-SO₂-低級アルキル及び-NHCO-(Q 群の基で置換されていてもよい低級アルキル)。ここにヘテロ環及びフェニルは、-低級アルキル、-ハロゲン又は-OH で置換されていてもよい。

「置換基を有していてもよい低級アルキル」における置換基としては、これらの環

の置換基として用いることができる基であり、好ましくは以下の Q 群から選択される基である。

Q 群：-OH、-O-低級アルキル、-S-低級アルキル、-NH₂、-NH-低級アルキル、-N(低級アルキル)₂、-CO₂H、-CONH₂、-アリール及び-ヘテロ環。ここにアリールは、-低級アルキル、-ハロゲン又は-OH で置換されていてもよく、ヘテロ環は、-低級アルキル、-OH 又はオキソで置換されていてもよい。

本発明の有効成分として有用な化合物 (I) における好ましい化合物は、式 (Ia)、式 (Ib) 又は式 (Ic) で示される化合物であり、別の好ましい態様としては、R³ 及び R⁴ が一体となって、*-N(R⁷)-(CH₂)₂-、*-(CH₂)₂-N(R⁷)-、*-N(R⁷)-(CH₂)₃-、*-(CH₂)₃-N(R⁷)-、*-CH₂-N(R⁷)-(CH₂)₂-又は*-(CH₂)₂-N(R⁷)-CH₂-である。ここに R⁷ としては、好ましくは、H、メチル又はアセチルである。

化合物 (Ia) の好ましい態様を以下に示す：

A¹ として、好ましくは、CH、C-ハロゲン、C-(O-低級アルキル)又は N である。より好ましくは、CH、C-ハロゲン又は C-(O-低級アルキル)、更に好ましくは、CH 又は C-ハロゲン、より更に好ましくは、CH である。

R³ として、好ましくは、-R⁰、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、-OR⁰、-飽和ヘテロ環、-低級アルキレン-ヘテロアリール又は-低級アルキレン-飽和ヘテロ環、より好ましくは、-H、-ハロゲン、-OH、-O-C₁₋₃ アルキル又は-低級アルキレン-飽和ヘテロ環であり、更に好ましくは、-H、-Cl、-F 又は-Br であり、ここに当該飽和ヘテロ環は、1～5個の低級アルキル、OH、O-低級アルキル又はオキソで置換されていてもよい。

R⁴ として、好ましくは-X^a-飽和ヘテロ環であり；

ここに X^a としては、単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO₂-、-N(R⁰)-、-N(R⁰)CO-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R⁰)-又は-低級アルキレン-N(R⁰)CO-が好ましく、更に好ましくは単結合、-O-、-CO-、-S-、-N(R⁰)-、-N(R⁰)CO-又は-低級アルキレン-N(R⁰)CO-である；

より好ましくは、-O-ピペリジル、-O-ピロリジル、-O-キヌクリジニル、-O-テトラヒドロフラニル、-O-テトラヒドロピラニル、-CO-モルホリニル、-CO-ピペリジル、-CO-ピペラジニル、-S-テトラヒドロフラニル、-SO₂-ピペリジル、-SO₂-ピペラジニル、-C₁₋₄ アルキレン-N(Me)-ピペリジル、-C₁₋₄ アルキレン-N(Me)-テトラヒドロピラニル、-

C₁₋₄ アルキレン-ピロリジル、-C₁₋₄ アルキレン-ピペリジル、-C₁₋₄ アルキレン-ピペラジニル、-C₁₋₄ アルキレン-モルホリニル、-C₁₋₄ アルキレン-チオモルホリニル、-O-C₁₋₄ アルキレン-ピロリジル、-O-C₁₋₄ アルキレン-ピペリジル、-O-C₁₋₄ アルキレン-ピペラジニル、-O-C₁₋₄ アルキレン-モルホリニル、-O-C₁₋₄ アルキレン-チオモルホリニル、-ピペリジル、-モルホリニル、-チオモルホリニル、ホモモルホリニル、2,5-ジアザビシクロ[2,2,1]-ヘプチル、-ピペラジニル又は-ホモピペラジニルである。ここに、C₁₋₄ アルキレンとしては、エチレン又はジメチルエチレンが特に好ましい。また、上記ピペリジル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニルを含むヘテロ環は、低級アルキル、OH、O-低級アルキル、-CO-低級アルキレン-N(低級アルキル)₂、低級アルキレン-NHCO-低級アルキレン-N(低級アルキル)₂、-低級アルキレン-N(低級アルキル)₂、低級アルキレン-CO₂H、-CO₂H、低級アルキレン-CO₂-低級アルキル、-CO₂-低級アルキル、低級アルキレン-CONH₂、-CONH₂、低級アルキレン-HNCONH₂、低級アルキレン-NH-SO₂ 低級アルキル、低級アルキレン-N(低級アルキル)-SO₂ 低級アルキル、-低級アルキレン-OH 又はオキソで置換されていてもよい。

B として、好ましくは、フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル又はチエニルであり、当該フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル及びチエニルは前記 P 群から選択される置換基を有していてもよい。

R¹及びR²として、好ましくは、R¹がH、且つR²がH又は前記Q群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキルであり、より好ましくはR¹及びR²が共にHである。

従って、化合物 (Ia) としては上記記載の好ましい基の組合せからなる化合物がより好ましい。

化合物 (Ib) の好ましい態様を以下に示す：

A¹ として、好ましくは、CH、C-ハロゲン、C-(O-低級アルキル)又は N である。より好ましくは、CH 又は C-ハロゲン、より更に好ましくは、CH である。

R³ として、好ましくは、-飽和ヘテロ環、-O-飽和ヘテロ環、-N(R⁰)-飽和ヘテロ環又は-低級アルキレン-飽和ヘテロ環、より好ましくは、-低級アルキレン-含窒素飽和ヘテロ環であり、ここに当該含窒素飽和ヘテロ環は、無置換又は1～5個の低級アルキル、OH、O-低級アルキル又はオキソで置換されていてもよい。

R⁴ として、好ましくは、-H、-OH、-NH-CHO、-CON(R⁰)₂、-ハロゲンで置換された

低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH₂、-低級アルキレン-NHCONH₂、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-CN 又は-CH(低級アルキレン-OH)₂、或いは式-X^a-R^{4a}で示される基であり；

ここに X^aとしては、単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO₂-、-N(R⁰)-、-N(R⁰)CO-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R⁰)-又は-低級アルキレン-N(R⁰)CO-が好ましく、更に好ましくは単結合、-O-、-CO-、-N(R⁰)-、-N(R⁰)CO-又は-低級アルキレン-N(R⁰)CO-である；

より好ましくは、-OH、-CON(R⁰)₂、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-CN 又は-CH(低級アルキレン-OH)₂、或いは式-X^a-R^{4a}で示される基、更に好ましくは、-CH(低級アルキレン-OH)₂ 又は式-X^a-R^{4a}で示される基であり、より更に好ましくは、-OH、-C₁₋₄ アルキレン-OH、-CH₂N(Me)₂、-C₁₋₄ アルキレン-N(Me)-C₅₋₆ シクロアルキル又は-CH(CH₂OH)₂ である。ここに、C₁₋₄ アルキレンとしては、エチレン又はジメチルエチレンが特に好ましい。また、上記シクロアルキルは、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又は-N(低級アルキル)₂ で置換されていてもよい。

B として、好ましくは、フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル又はチエニルであり、当該フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル及びチエニルは前記 P 群から選択される置換基を有していてもよい。

R¹及びR²として、好ましくは、R¹がH、且つR²がH又は前記Q群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキルであり、より好ましくはR¹及びR²が共にHである。

従って、化合物 (Ib) としては上記記載の好ましい基の組合せからなる化合物がより好ましい。

化合物 (Ic) の好ましい態様を以下に示す：

R⁵として、好ましくは、-H、-Cl、-F 又は-Br であり、より好ましくは-H 又は-Cl である。

B として、好ましくは、H、ハロゲンで置換された C₁₋₆ アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環であり、より好ましくは、フェニル、C₃₋₈ シクロアルキル、インドリル、インダゾリル、フリル、チエニル、アダマンチル、ノルボルニル又はテトラヒドロフランニルであり、当該フェニル、インドリル、インダゾリル、フリル及びチエニルは前記 P 群から選択される置換基を有していてもよく、C₃₋₈ シクロアルキル

は前記 G 群から選択される置換基を有していてもよい。

Y として、好ましくは、単結合、あるいは、OH 又は O-C₁₋₂ アルキルで置換されていてもよい低級アルキレン基であり、より好ましくは、単結合又は C₁₋₆ アルキレン基である。更に好ましくは、単結合、メチレン、メチルメチレン又はエチレンである。あるいは、B が H の場合、Y-B として好ましくは、2-プロピル、2-メチルプロピル、tert-ブチル、2,2-ジメチルプロピル又は 3-メチルブチルである。

R¹及びR²として、好ましくは、R¹がH、且つR²がH又は前記Q群から選択される置換基を有していてもよい低級アルキルであり、より好ましくはR¹及びR²が共にHである。

従って、化合物 (Ic) としては上記記載の好ましい基の組合せからなる化合物がより好ましい。

化合物 (I) における特に好ましい化合物は以下の化合物である：4-ベンジルアミノ-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2,5-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)アミノ]-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-ベンジルアミノ-2-({2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド、4-ベンジルアミノ-2-({2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル}アミ

ノ}ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]-4-[(2-チエニルメチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-{[(3-クロロ-2-チエニル)メチル]アミノ}-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド及び2-{[3-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド。

本発明の有効成分として有用な化合物（I）並びに新規化合物（Ia）、（Ib）及び（Ic）（以下、「化合物（I）」）は、置換基の種類によっては幾何異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物をも包含する。また、化合物（I）は不斉炭素原子を有する場合があります、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には、化合物（I）を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

化合物（I）は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が製薬学的に許容され得る塩である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、化合物（I）及びその製薬学的に許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

また、本発明の化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも含まれる。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で本発明のNH₂、OH、CO₂H等に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)や「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻 分子設計 163-198に記載の基が挙げられる。

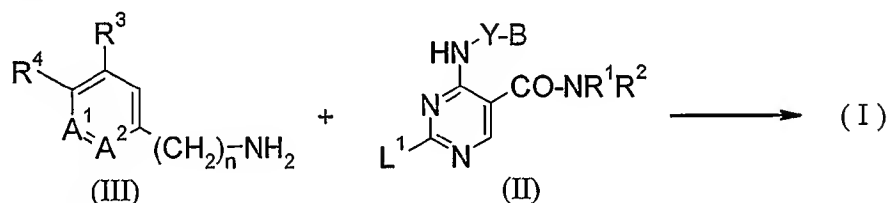
（製造法）

化合物（I）及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。

その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護、又は当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等であり、それらの保護基としては例えばグリーン (T. W. Greene) 及びウッツ (P. G. M. Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis (第3版、1999年)」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、あるいは所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。また、化合物 (I) のプロドラッグは上記保護基と同様、原料乃至中間体の段階で特定の基を導入、あるいは得られた化合物 (I) を用い反応を行うことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、カルバマート化、脱水等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下本発明化合物の代表的な製造法を式（I）の化合物について説明するが、式（Ia）、（Ib）及び（Ic）の化合物も同様にして製造できる。

製法A 置換反応 (1)



(式中、 L^1 は脱離基を示す。以下同様。)

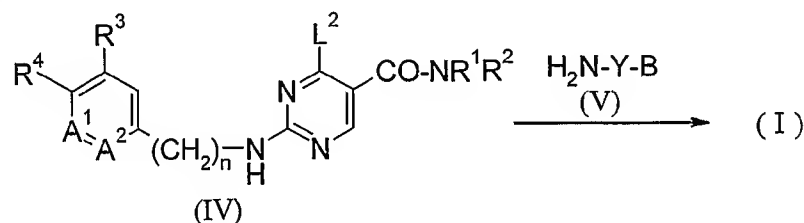
本製法はピリミジン化合物 (II) とアミン化合物 (III) とを反応させ、化合物 (I) を得る方法である。ここで、 L^1 の脱離基としては、例えばハロゲン原子、メチルスルファニル、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、1*H*-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、メチルスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は無溶媒中若しくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン（NMP）、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、化合物（II）と

(III) を等モル乃至一方を過剰量用い、室温乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物に応じて適宜設定できる。化合物によっては、有機塩基（好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン又は 4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン）又は金属塩基（好ましくは、炭酸カリウム又は水酸化ナトリウム）の存在下に行うのが有利な場合がある。また、化合物によっては、酸性条件下（4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液等の存在下）や、フッ化物イオン（フッ化カリウム、フッ化セシウム、テトラブチルアンモニウムフロリド等）の存在下に行うのが有利な場合がある。

尚、化合物（I）が 1 級または 2 級のアミノ基を有する場合には、原料である化合物（II）や化合物（III）のアミノ基を予め保護基で保護しておき、当該置換反応を実施後、保護基を除去することにより製造できる。保護基としては前述の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の保護基を適宜選択することができる。

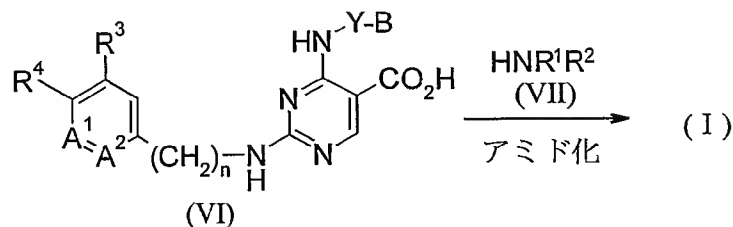
製法B 置換反応（2）



（式中、 L^2 は脱離基を示す。以下同様。）

本製法はピリミジン化合物（IV）とアミン化合物（V）を反応させ、化合物（I）を得る方法であり、上記製法Aに記載の方法と同様にして製造できる。ここで、脱離基 L^2 は、前記脱離基 L^1 と同様の基が使用できる。

製法C アミド化反応



本製法はカルボン酸誘導体（VI）のカルボキシル基をアミド化し、化合物（I）を得る方法である。

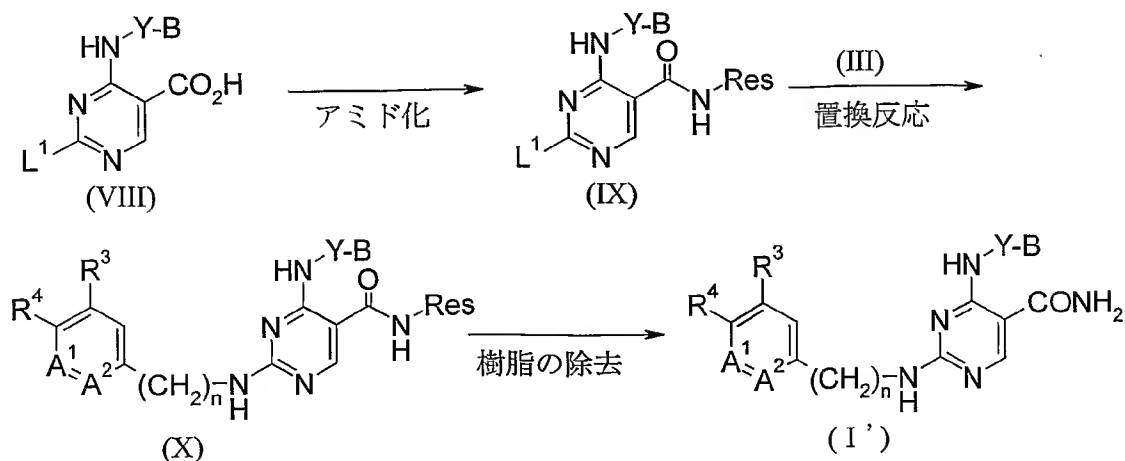
本反応においてカルボン酸誘導体（VI）は、遊離カルボン酸又はその反応性誘導体を用いることができ、当該反応性誘導体としては酸ハロゲン化物（酸クロリド、酸ブ

ロミド等)、酸無水物(クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸フェニル、p-トルエンスルホン酸、イソ吉草酸等との反応で得られる混合酸無水物、或いは対称酸無水物)、活性エステル(ニトロ基あるいはフッ素原子などの電子吸引基で置換していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、N-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)等を用いて調製できるエステル)、低級アルキルエステル、酸アジド等が挙げられる。これらの反応性誘導体は常法により製造することができる。

遊離カルボン酸を用いる場合には、縮合剤(N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド(WSC)、1,1'-カルボニルビスイミダゾール(CDI)、N,N'-ジスクシンイミジルカルボナート、Bop 試薬(Aldrich、米国)、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(TBTU)、ジフェニルリン酸アジド(DPPA)、オキシ塩化リン、三塩化リン、トリフェニルホスフィン/N-ブロモスクシンイミド等)、場合によっては、更に添加剤(例えば、HONSu、HOBt等)を用いるのが好ましい。

反応はカルボン酸誘導体(VI)とアミン(VII)とを等モルあるいは一方を過剰量用いて、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF、DMA、NMP、酢酸エチル又はアセトニトリル等の不活性溶媒中、冷却下～加熱下、好ましくは、 -20°C ～ 60°C で行う。反応性誘導体の種類によっては、塩基(好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等)の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒を兼ねることもできる。

製法D 固相合成



(式中、Res は固相合成用樹脂を示す。以下同様。)

本製法は固相合成法により製造する方法であり、以下の3工程よりなる。

(1) 樹脂への固定 (アミド化)

カルボン酸化合物 (VIII) とアミノ末端を有する固相合成用樹脂 (例えば、アミノ (メチル) 樹脂、Rink アミド樹脂等) とを上記製法Cと同様にして縮合する。

(2) 置換反応

アミン化合物 (III) を用い、製法Aと同様にして置換反応を行い製造する。

(3) 樹脂の除去

化合物 (X) より樹脂を脱離させることにより化合物 (I') を製造する。反応は、無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、DMF、DMA、NMP、ピリジン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、酢酸エチル、アセトニトリル等の反応に不活性な溶媒中、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸又はトリフルオロ酢酸等の有機酸で処理することにより行う。ジフルオロエタノール、トリエチルシラン、トリイソプロピルシラン又は (チオ) アニソール等の添加剤の存在下に行うのが有利な場合がある。

製法E その他の製法

種々の官能基、例えばアミド基、ウレイド基、アルキルアミノ基等を有する本発明化合物は、対応するアミノ基等を有する本発明化合物等を原料とし、当業者に自明の方法又は公知の製造法、或いはその変法を適用することによっても製造することができる。例えば以下の反応が適用できる。

E-1 : アミド化

種々のカルボン酸化合物やその反応性誘導体を、アミノ基を有する本発明化合物と反応させることにより、種々のアミド化合物を製造することができる。反応は前記製法Cの方法が適用できる。また、カルボン酸化合物の代わりに、種々のスルホン酸誘導体 (スルホン酸ハライドやスルホン酸無水物等の反応性誘導体が好ましい) を使用することで、種々のスルホンアミド誘導体を製造することができる。

E-2 : ウレア化

シアン酸ナトリウム、シアン酸カリウム等のシアン酸誘導体、イソシアナート誘導体、尿素、シアノゲンブロミド等のウレア化剤を、無溶媒中若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、アルコール類、水、DMF、DMA、NMP、

ピリジン、DMSO、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、アミノ基を有する本発明化合物と反応させることにより製造することができる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。酢酸、塩酸等の酸や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。反応は冷却下から加熱還流下行うことができ、反応温度は化合物により適宜設定できる。

E-3 : アルキル化 (1)

アミノ基を有する化合物を、種々のアルキル化剤（例えば、アルキルハライドやアルキルスルホン酸エステル等）と常法により反応させることで、アルキル基を導入することができる。また、一級アミンより二級アミンを製造する場合、一旦、トリフルオロアセチルアミノ体とし、アルキル化後、加水分解する方法（Tetrahedron Letters, 1978, 4987 等）が適用できる。

E-4 : アルキル化 (2)

アミノ基を有する化合物を、種々のカルボニル化合物と還元的アルキル化の反応に付すことにより、アルキル化体を製造することができる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座（丸善）」（第4版、20巻、1992年、300）等に記載の方法が適用できる。

E-5 : 酸化

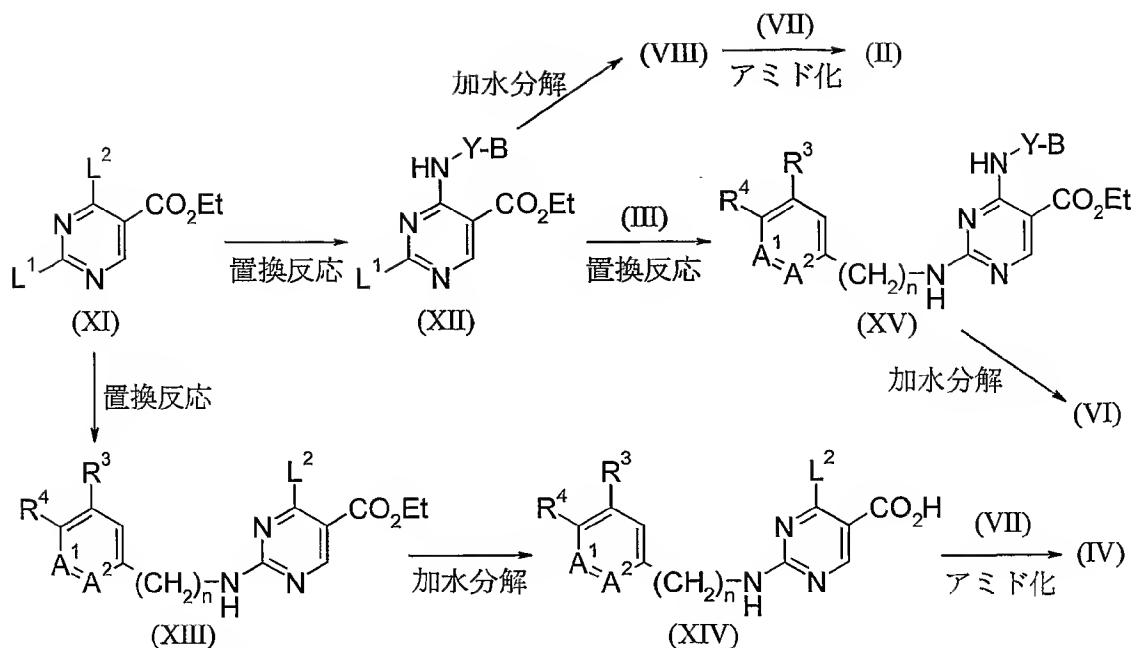
三級アミノ基やピリジン等の含窒素芳香環を有する化合物を、種々の酸化剤で処理することにより、オキシド体を得ることができる。反応は、例えば日本化学会編「実験化学講座（丸善）」（第4版、23巻、1991年、271）等に記載の方法が適用できる。

E-6 : 還元

オキシドアミノ基を有する化合物を、還元的処理（例えば亜硫酸水素ナトリウム等との反応）を行うことで、アミノ基を有する化合物を製造することができる。

製法F 原料化合物の製法

化合物(I)の製造に使用する原料化合物は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。



上記式中、置換反応は前記製法A又はBと同様にして、アミド化は前記製法Cと同様にしてそれぞれ行うことができる。加水分解は、前記「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載のカルボキシ基の脱保護の条件が適用でき、エチルエステルに代わり、他のアルキルエステルやベンジルエステル等も使用できる。

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離、精製することができる。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行うことができる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

産業上の利用可能性

本発明の有効成分として有用な化合物 (I) は、後記実施例でも確認している通り、STAT6活性化阻害活性に優れており、STAT6が関与する呼吸器疾患（喘息、COPD等）、アレルギー性疾患（鼻炎、皮膚炎等）の予防・治療剤として有用である。

また、化合物 (I) は、抗原受容体刺激による免疫細胞の活性化阻害に比しSTAT6活

性化阻害活性が高く、その選択性が100倍以上の化合物もあることから、免疫抑制機能への作用が少ない、上記予防・治療剤として有用である。なお、抗原受容体刺激による免疫細胞の活性化阻害は、例えば、抗IgM抗体刺激によるB細胞株（RAMOS細胞）における細胞内カルシウム濃度上昇の阻害や抗CD3抗体刺激によるマウス脾臓由来T細胞からのIL-2産生阻害により評価することができる。

化合物（I）又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する製剤は通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮剤、経鼻剤あるいは吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人1日当たり0.001 mg/kg 乃至 100 mg/kg 程度であり、これを1回で、あるいは2～4回に分けて投与する。また、静脈投与される場合は、通常、成人1回当たり 0.0001 mg/kg 乃至 10 mg/kg の範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、経鼻投与の場合、通常、成人1回当たり 0.0001 mg/kg 乃至 10 mg/kg の範囲で1日に1回乃至複数回投与される。また、吸入の場合は、通常、成人1回当たり 0.0001 mg/kg 乃至 1 mg/kg の範囲で1日に1回乃至複数回投与される。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えばステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤

を含む。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体、半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、ラクトースや澱粉のような賦形剤や、更に、pH 調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせ、溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。原料化合物の製法を参考例に示す。また式（I）には包含されるが式（Ia）、（Ib）又は（Ic）に包含されない化合物の製造法を製造例に示す。

参考例及び後記表中以下の略号を用いる。Rex：参考例番号、Pre：製造例番号、Ex：実施例番号、Cmpd：化合物番号、Str：構造式、Syn：製造法（数字は同様に製造した実施例又は製造例番号を示す）、Me：メチル、Et：エチル、Pr：1-プロピル、iPr：2-プロピル、Bu：ブチル、tBu：tert-ブチル、Boc：tBu-O-CO-、Ac：アセチル、Ms：Me-SO₂-、Ph：フェニル、Bn：ベンジル、Bz：ベンゾイル、cPr：シクロプロピル、cBu：シクロブチル、cPen：シクロペンチル、cHex：シクロヘキシル、cHep：シ

クロヘプチル、cOct : シクロオクチル、2Ad : 2-アダマンチル、2Py : 2-ピリジル、3Py : 3-ピリジル、4Py : 4-ピリジル、3Qui : 3-キノリル、Dat : 物理化学的データ (F : FAB-MS(M+H)⁺ ; FN : FAB-MS(M-H)⁻ ; ESI : ESI-MS(M+H)⁺ ; EI : EI-MS(M+H)⁺ ; NMR1 : DMSO-d₆ 中の ¹H NMR における特徴的なピークの δ (ppm) ; NMR2 : CDCl₃ 中の ¹H NMR における特徴的なピークの δ (ppm) ; MP : 融点(°C) ; Sal : 塩 (無記載 : フリー体 ; HCl : 塩酸塩 ; 数字は酸成分の比率を示し、例えば、2HCl は二塩酸塩を意味する。)) をそれぞれ示す。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば 2-MeO-Ph は 2-メトキシフェニルを、2,4-F₂-Ph は 2,4-ジフルオロフェニルを示す。

参考例 1

4-(2-アミノエチル)アニリンを THF 中、ジ tert-ブチルジカーボネートと反応して得られた Boc 体を、ジクロロメタン中、WSC 塩酸塩存在下、ギ酸と反応させ、ホルミルアミノフェニル体を得た。更に、酢酸エチル中、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、4-(2-アミノエチル)フェニルホルムアミド塩酸塩を得た。F : 165。

参考例 2

3-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)アニリンを THF 中、水素化リチウムアルミニウムで処理し、3-(2-モルホリン-4-イルエチル)アニリンを得た。F : 207。

参考例 3

4-ニトロベンジルブロミド及び 2-(モルホリン-4-イル)エチルアミンを DMF 中、炭酸カリウム存在下反応させて得た化合物を、1,4-ジオキサン中、ジ tert-ブチルジカーボネートと反応させ、Boc 体を得た。更に、メタノール中、10%パラジウム/炭素存在下、接触還元して、tert-ブチル 4-アミノベンジル(2-モルホリン-4-イルエチル)カーバメートを得た。F : 336。

参考例 4

2-(4-ニトロフェニル)プロピオン酸のトルエン溶液に、トリエチルアミン存在下、DPPA と室温下、次いで加熱下反応させ、更に tert-ブタノールと加熱下反応して、Boc 体(F : 366)を得た。得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様にして、tert-ブチル 1-(4-アミノフェニル)エチルカーバメイトを得た。NMR1 : 1.23 (3H, d, J=8.8Hz), 1.35 (9H, s), 6.48 (2H, d, J=8.4Hz)。

参考例 5

4-(4-ニトロフェニル)ブタン酸とピペリジンを、DMF 中、WSC 塩酸塩及び HOBt を用いて反応させ、次いで、参考例 3 に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元後、参考例 2 と同様にして還元して得られた化合物を、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液で造塩して、4-(4-ピペリジン-1-イルブチル)アニリン 2 塩酸塩を得た。F : 233。

参考例 6

N-(4-ニトロフェニル)モルホリン-4-カルボキサミドを、DMF 中、水素化ナトリウム及びヨウ化メチルと反応させ N-メチル化し、得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、N-(4-アミノフェニル)-N-メチルモルホリン-4-カルボキサミドを得た。F : 236。

参考例 7 及び 8

4-フルオロニトロベンゼンと 2,6-ジメチルモルホリンを、DMF 中、ジイソプロピルエチルアミン存在下反応後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより cis 及び trans 体を分離・精製し、それぞれを参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、cis-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)アニリン (参考例 7 ; F : 207) 及び trans-4-(2,6-ジメチルモルホリン-4-イル)アニリン (参考例 8 ; F : 207) を得た。

参考例 9

2-フルオロ-4-ニトロトルエンとパラホルムアルデヒドを、DMSO 中、ナトリウムメトキシド存在下反応させて得られた化合物を、更に、参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、3-フルオロ-4-(2-ヒドロキシエチル)アニリンを得た。F : 156。

参考例 10

3,4,5-トリフルオロ安息香酸を濃硫酸存在下エタノールと反応させ、次いで DMF 溶液中、モルホリンと反応させ、3,5-ジフルオロ-(4-モルホリン-4-イル)安息香酸エチルエステル(EI(M⁺) : 271)を得た。更に、メタノール中、1M 水酸化ナトリウム水溶液で加水分解後、トルエン中、トリエチルアミン存在下、DPPA と室温下反応後、加熱し、更に tert-ブタノールと加熱下反応させて、Boc 体 (F : 315)を得た。更に 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、3,5-ジフルオロ-4-(モルホリン-4-イル)アニリン塩酸塩を得た。F:215。

参考例 11

WO99/31073 号公報に記載の方法に準じて合成した 2-クロロ-4-{[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルと 2-(3,5-ジクロロ-4-ヒ

ドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩を、NMP 中、ジイソプロピルエチルアミン存在下、80～90℃で反応させ、得られた化合物をメタノール-THF 混合溶液中、1M 水酸化ナトリウム水溶液と加熱下反応して、2-{[2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-{[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボン酸を得た。F : 463。

参考例 1 2

2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルを、THF 中、-10℃で、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド存在下、ナトリウムチオメチレートと反応させ、次いで NMP 中、ジイソプロピルエチルアミン存在下、70℃でチラミン塩酸塩と反応させた。得られた化合物をメタノール中、1M 水酸化ナトリウム水溶液で加水分解後、NMP 中、WSC 塩酸塩及び HOBt 存在下、アンモニア水で処理しカルボキサミド体とし、更に、NMP 中、m-クロロ過安息香酸と反応させ、2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F : 321。

参考例 1 3

2-クロロ-4-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルを、NMP 中、4M 塩化水素/ジオキサン存在下、90℃で 4-(モルホリン-4-イル)アニリン反応させ、更に、参考例 1 2 の加水分解以降と同様に処理して、4-(メチルスルフィニル)-2-{[4-(4-オキシドモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F : 378。

参考例 1 4

4-クロロ-2-メチルチオピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルとベンジルアミンをアセトニトリル中、ジイソプロピルエチルアミン存在下反応させ、更に、参考例 1 2 の加水分解以降と同様に処理して、4-ベンジルアミノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボンキサミドを得た。F : 307。

参考例 1 5

WO99/31073 号公報参考例 6 の方法と同様にして、2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-4-{[3-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミドを合成した。F : 392。

参考例 1 6

2,4-ジクロロピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル及び m-トルイジンをアセトニトリル中、ジイソプロピルアミン存在下反応させ、2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)ア

ミノ]ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステルを得た。該エステル体を THF 中、1M 水酸化ナトリウム水溶液で加水分解して得たカルボン酸体を、ジクロロメタン中、触媒量の DMF 存在下、塩化オキザリルと反応後、アンモニア水と氷の混合物で処理して、2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F : 263。

参考例 17

2-クロロ-N-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド tert-ブチル (4-アミノフェニル)メチルカーバメイトを用い、後記製造例 8 と同様に、2-{[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ}-N-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミドを得た。F : 363。

参考例 18

2-ベンジルオキシ-6-フルオロベンズアミドを参考例 2 と同様に還元し、2-ベンジルオキシ-6-フルオロベンジルアミンを得た。F : 232。

参考例 19

1-[2-(4-ニトロフェノキシ)エチル]モルホリンを参考例 3 と同様に接触還元した後、4M 塩化水素/酢酸エチルで処理し、4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)アニリン 2 塩酸塩を得た。F : 223。

参考例 20

1-(4-ニトロフェニル)ピロリジン-3-オール及び塩化メタンスルホニルを、THF 中、トリエチルアミン存在下反応させた。得られた化合物とシアン化ナトリウムを 1-メチル-2-ピロリドン中、加熱下反応した。得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、1-(4-アミノフェニル)ピロリジン-3-カルボニトリルを得た。NMR2 : 1.48(9H,s), 3.12-3.19(2H,m), 6.46-6.50(2H,m)。

参考例 21

1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン及び N,N-ジメチルグリシン塩酸塩を、1-メチル-2-ピロリドン中、トリエチルアミン存在下、WSC 塩酸塩及び HOBt を用いて反応させた。得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、1-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-ジメチルアミノエタノンを得た。NMR2 : 2.30(6H, s), 3.74-3.76(4H, m), 6.64-6.68(2H, m)。

参考例 22

2-[1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エタノール及び塩化メタンスルホニルを

THF 中、トリエチルアミン存在下反応させた。得られた化合物とモルホリンを 1-メチル-2-ピロリドン中、加熱下反応した。得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、4-[4-(2-モルホリン-4-イルエチル)ピペリジン-1-イル]アニリンを得た。NMR²(CDCl₃): 3.21-3.45(4H, m), 3.71-3.80(4H, m), 6.63-6.66(2H, m)。

参考例 2 3

6-(4-ニトロフェニル)モルホリン-3-オンを参考例 6 に示す N-メチル化と同様に処理し、得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理し 6-(4-アミノフェニル)-N-メチルモルホリン-3-オンを得た。F : 207。

参考例 2 4

6-(4-アミノフェニル)-N-メチルモルホリン-3-オンを参考例 2 に示す還元と同様に処理し、更に、酢酸エチル中、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、4-(4-メチルモルホリン-2-イル)フェニルアミン 2 塩酸塩を得た。F : 193。

参考例 2 5

(R)-5-フェニルモルホリン-3-オンを濃硫酸中、硝酸と反応して得られた(R)-5-(4-ニトロフェニル)モルホリン-3-オン (F : 223) を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理し、(R)-5-(4-アミノフェニル)モルホリン-3-オンを得た。F : 193。

参考例 2 6

4-フルオロニトロベンゼン及びピペリジン-4-オン塩酸塩を THF 中、炭酸カリウム存在下反応させた。得られた化合物を THF 中、水素化ナトリウム及びジエチルホスホノ酢酸エチルと反応させた。得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、[1-(4-アミノフェニル)ピペリジン-4-イル]酢酸 エチルエステルを得た。NMR² : 1.27(3H, t, J=7.2Hz), 2.33(2H, d, J=7.2Hz), 6.66-6.89(2H, m)。

参考例 2 7

(R)-5-(4-ニトロフェニル)モルホリン-3-オンを THF 中、ボラン・THF で処理し、得られた化合物をジクロロメタン中、ジ tert-ブチルジカーボネートと反応して Boc 体 (F : 309) を得、次いで参考例 3 に示す接触還元と同様に処理し(R)-3-(4-アミノフェニル)モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た。F : 279。

参考例 2 8

2-[1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-イル]エタノール及び塩化メタンスルホニルを THF 中、トリエチルアミン存在下反応させた。得られた化合物とフタルイミドカリウ

ムを、1-メチル-2-ピロリドン中、ヨウ化カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物をヒドラジン1水和物とクロロホルム-メタノール中反応させた。得られた化合物とジ tert-ブチルジカルボネートを THF 中反応させた。得られた化合物と参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、{2-[1-(4-アミノフェニル)-ピペリジン-4-イル]エチル}-カルバミン酸 tert-ブチルを得た。FN : 318。

参考例 2 9

1-(4-ニトロフェニル)ピペラジンと N-(3-ブロモプロピル)フタルイミドを 1-メチル-2-ピロリドン中、炭酸カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物をヒドラジン1水和物と THF 中反応させた。得られた化合物とジ tert-ブチルジカルボネートを THF 中反応させた。得られた化合物と参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、{3-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}カルバミン酸 tert-ブチルを得た。F : 335。

参考例 3 0

1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン及び 4-ブロモブタン酸エチルを 1-メチル-2-ピロリドン中、炭酸カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物と参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、4-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタン酸エチルを得た。F : 264。

参考例 3 1

4-フルオロニトロベンゼン及びモルホリン-3-カルボン酸 エチルエステルを DMSO 中、ジイソプロピルエチルアミン存在下 100℃で反応後、得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理し、4-(4-アミノフェニル)モルホリン-3-カルボン酸 エチルエステルを得た。ESI : 251。

参考例 3 2

1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン及び 4-ブロモブチロニトリルを 1-メチル-2-ピロリドン中、炭酸カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物をポリリン酸と加熱下反応し、次いで参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、4-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]ブタナミドを得た。F : 263。

参考例 3 3

4-フルオロニトロベンゼン及び 1-メチルピロリジン-3-オールを 1-メチルピロリドン中、水素化ナトリウム存在下、反応させた。得られた化合物を参考例 3 と同様に接触

還元し、4-(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシアニリンを得た。F : 193。

参考例 3 4

1-(4-ニトロフェニル)ピペラジン及び N-(3-ブロモプロピル)フタルイミドを 1-メチル-2-ピロリドン中、炭酸カリウム存在下、加熱下反応した。得られた化合物をヒドラジン 1 水和物と THF 中反応させた。得られた化合物をトリメチルシリルイソニアネートと THF 中反応させ、次いで参考例 3 と同様の接触還元と同様に処理して{3-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]プロピル}ウレアを得た。FN : 276。

参考例 3 5

3-フルオロニトロベンゼン及び 2-モルホリン-4-イルエチルアミンを加え、得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理し、更に、酢酸エチル中、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し 3-[N-(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ]アニリン 塩酸塩を得た。F : 222。

参考例 3 6

2-モルホリン-4-イル-5-ニトロフェノール及び 4-(2-クロロエチル)モルホリンを DMF 中、炭酸カリウム存在下反応後、得られた化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理し、更に、酢酸エチル中、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し 4-モルホリン-4-イル-3-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)アニリン塩酸塩を得た。F : 308。

参考例 3 7

6-ヒドロキシ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンをジクロロメタン中、2,6-ルチジン及びジメチルアミノピリジン存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させ、得られた化合物をメタノール、DMF、トリエチルアミン、酢酸パラジウム及び 1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン混合物中、一酸化炭素ガスを導入させ、メチルエステル体 (F : 220) を得た。更に、メタノール中、1M 水酸化ナトリウム水溶液で加水分解後、トルエン中、トリエチルアミン存在下、DPPA と室温下反応後、加熱し、更に tert-ブタノールと加熱下反応させて、Boc 体(F : 277)を得た。更に、4M 塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、6-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン 塩酸塩を得た。EI : 176。

参考例 3 8

2-メチル-2H-イソキノリン-1-オンをエタノール中、パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下で接触還元した。得られた化合物と濃硝酸を濃硫酸中反応させた。得られた化

化合物を参考例 3 に示す接触還元と同様に処理して、7-アミノ-2-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オンを得た。NMR2 : 2.88(2H, t, J=6.8Hz), 3.13(3H, s), 6.95(1H, d, J=8.0Hz)。

参考例 3 9

2-メトキシ-5-メチルベンズアミドを参考例 2 に示す還元と同様に処理し、更に 4M 塩化水素/酢酸エチル溶液で処理し、2-メトキシ-5-メチルベンジルアミン塩酸塩を得た。F : 152。

参考例 4 0

2-フルオロ-5-ホルミルベンゾニトリルを THF 中、水素化ホウ素ナトリウムとジメチル硫酸で処理し、5-ヒドロキシメチル-2-フルオロベンジルアミンを得た。F : 156。

参考例 4 1

2,6-ジメトキシベンジルアミンを 48%臭化水素酸で処理し、2,6-ジヒドロキシベンジルアミン臭化水素酸塩を得た。F : 140。

参考例 4 2

3-フルオロベンゾニトリルを N-メチルエタノールアミンで加熱処理し、3-(N-2-ヒドロキシエチル-N-メチルアミノ)ベンゾニトリルを得た(F : 177)。このベンゾニトリルを参考例 2 と同様に処理し、3-(N-2-ヒドロキシエチル-N-メチルアミノ)ベンジルアミンを得た。F : 181。

参考例 4 3

4-ニトロ桂皮酸及び 1-メチルピペリジンを参考例 5 に示すアミド化と同様に縮合した後、エタノール中、亜鉛末及び塩化カルシウムを用いてニトロ基を還元して、4-[(1E)-3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-プロペン-1-イル]アニリンを得た。ESI : 246。

参考例 4 4

1-Boc-ピペラジン及び 4-ニトロベンゾイルクロライドを DMF 中トリエチルアミン存在下反応させた後、参考例 3 に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元して tert-ブチル 4-(4-アミノベンゾイル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。ESI : 307。

参考例 4 5

1-Boc-ピペラジン及び 4-ニトロベンゼンスルホンクロライドを DMF 中トリエチルアミン存在下反応させた後、参考例 3 に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元して tert-ブチル 4-[(4-アミノフェニル)スルホン]ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。

FN : 340。

参考例 4 6

4-ヨードニトロベンゼン及び *tert*-ブチル 5-オキソ-[1,4]ジアゼパン-1-カルボキシレートを 1,2-ジクロロベンゼン中、銅粉及び炭酸カリウム存在下反応させた後、エタノール中、亜鉛末及び塩化カルシウムを用いてニトロ基を還元して、ベンジル 4-(4-アミノフェニル)-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレートを得た。ESI : 340。

参考例 4 7

tert-ブチル 4-[(4-ニトロフェニル)アセチル]ピペラジン-1-カルボキシレート及びプロモ酢酸メチルを DMF 中、水素化ナトリウム存在下反応させた後、参考例 3 に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元し、次いで水素化リチウムアルミニウムで処理した後、参考例 1 と同様に造塩し、3-(4-アミノフェニル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ブタン-1-オール 3 塩酸塩を得た。ESI : 264。

参考例 4 8

1-[(4-ニトロフェニル)アセチル]ピペリジンを参考例 4 7 と同様に、プロモ酢酸メチルでアルキル化した後、メタノール中、1M 水酸化ナトリウム水溶液で加水分解し、次いで参考例 5 と同様の方法で、1-メチルピペラジンと縮合し、1-メチル-4-[3-(4-ニトロフェニル)-4-オキソ-4-ピペリジン-1-イル]ブタノイル]ピペラジンを得た(ESI : 389)。このピペラジン化合物を、参考例 3 に示す接触還元と同様にしてニトロ基を還元し、次いで水素化リチウムアルミニウムで処理し、4-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-(ピペリジン-1-イルメチル)プロピル]アニリンを得た。ESI : 331。

また、参考例 2 と同様にして参考例 4 9～5 1 の化合物を、参考例 3 と同様にして参考例 5 2 及び 5 3 の化合物を、参考例 3 に示す接触還元と同様にして参考例 5 4 及び 5 5 の化合物を、参考例 7 と同様にして参考例 5 6～7 7 の化合物を、参考例 9 と同様にして参考例 7 8 の化合物を、参考例 1 1 と同様にして参考例 7 9～8 6 の化合物を、参考例 1 2 と同様にして参考例 8 7 の化合物を、参考例 1 3 と同様にして参考例 8 8 の化合物を、参考例 1 4 と同様にして参考例 8 9 の化合物を、参考例 1 6 と同様にして参考例 9 0～1 0 3 の化合物を、参考例 1 9 と同様にして参考例 1 0 4 及び 1 0 5 の化合物を、参考例 2 3 と同様にして参考例 1 0 6 及び 1 0 7 の化合物を、参考例 2 5 と同様にして参考例 1 0 8 の化合物を、参考例 2 7 と同様にして参考例 1 0 9 の化合物を、参考例 3 2 と同様にして参考例 1 1 0 の化合物を、参考例 3 3 と同様

にして参考例 1 1 1 の化合物を、参考例 3 5 と同様にして参考例 1 1 2 の化合物を、参考例 3 9 と同様にして参考例 1 1 3 及び 1 1 4 の化合物を、参考例 4 0 と同様にして参考例 1 1 5 ～ 1 1 8 の化合物を、参考例 4 2 と同様にして参考例 1 1 9 の化合物をそれぞれ得た。参考例 4 9 ～ 1 1 9 の化合物の構造及び物理化学的データを表 1 ～ 5 に示す。

実施例 1

4-ベンジルアミノ-2-メチルスルホニルピリミジン-5-カルボキサミド 750 mg の NMP 8 ml 溶液に、2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩 765 mg とジイソプロピルエチルアミン 1.07 ml を加え、110℃で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製して得た粗結晶を再結晶 (メタノール-酢酸エチル) して、4-ベンジルアミノ-2-{[2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 280 mg を無色結晶として得た。

実施例 2

40%メチルアミン水溶液 1.32 g、ジイソプロピルエチルアミン 2.53 ml 及び THF 10 ml の混合物に、2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボニルクロライド 4.0 g のジクロロメタン 30 ml 溶液を-50℃で加え、30 分間攪拌した。この反応物を 1M 塩酸 30 ml と氷の混合物に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去して得た 5-カルボキサミド体 3.30 g の 800 mg を用い、NMP 8 ml 溶液とし、4-(2-アミノエチル)-2,6-ジクロロフェノール 1.05 g 及びジイソプロピルエチルアミン 1.26 ml を加え、80℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製後、再結晶 (メタノール-THF) して、2-{[2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-N-メチル-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 265 mg を無色結晶として得た。

実施例 3

4-モルホリノアニリン 352 mg の NMP 5 ml 溶液に、4 M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 0.95 ml 及び 4-ベンジルアミノ-2-クロロピリミジン-5-カルボキサミド 400 mg を加

え、90℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、析出物をろ取した。濾取した固体に飽和重曹水を加え、THF-酢酸エチルの混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣にメタノールを加えて結晶化後、再結晶（メタノール-THF）して、4-ベンジルアミノ-2-[[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 264 mg を無色結晶として得た。

実施例 4

4-ベンジルアミノ-2-[[4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 397 mg の DMA 5 ml 溶液に-7℃で、mCPBA 429 mg を徐々に加え、30 分間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製し、更に再結晶（メタノール-酢酸エチル）して、4-ベンジルアミノ-2-([4-(1-オキシドピペリジル-1-イル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 228 mg を無色結晶として得た。

実施例 5

tert-ブチル 4-(4-{[5-(アミノカルボニル)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート 738 mg の 1,4-ジオキサン 10 ml 溶液に 4M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.77 ml と水 3 ml を加え、90℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、飽和重曹水を加え、酢酸エチル-THF 混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた固体を再結晶（THF-エタノール）して、4-ベンジルアミノ-2-[[4-(ピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 413 mg を象牙色結晶として得た。

実施例 6

4-ベンジルアミノ-2-[[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 564 mg の DMF 7 ml 溶液に 35%ホルマリン水溶液 175 mg とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 452 mg を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製し、更に再結晶（THF-メタノール）して、4-ベンジルアミノ-2-[[4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 273 mg を無色結晶として得た。

実施例 7

製造例 1 3 と同様にして合成した 4-[(2-ベンジルオキシ-6-フルオロベンジル)アミ

ノ]-2-[(4-モルホリノ-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 290 mg の THF-メタノール(2:1) 20 ml 混合溶液に 10%パラジウム炭素 50 mg を加え、水素雰囲気下 1 時間攪拌した。反応液を濾過後、10%パラジウム炭素 100 mg を加え水素雰囲気下 6 時間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製した。得られた粗結晶を再結晶（THF-メタノール）して、4-[(2-ヒドロキシ-6-フルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリノ-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 117 mg を無色結晶として得た。

実施例 8

4-(2-アミノベンジル)アミノ-2-{[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 304 mg のピリジン 5 ml 溶液に、氷冷下、無水酢酸 0.1 ml を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水で希釈後、析出物をろ取した。濾取した固体を洗浄（メタノール-THF）して、4-(2-アセチルアミノベンジル)アミノ-2-{[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 285 mg を無色固体として得た。

実施例 9

1-(4-{[5-(アミノカルボニル)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル 750 mg の THF-メタノール(1:1) 15 ml 溶液に 1M 水酸化ナトリウム水溶液 3 ml を加え 60°C で 1 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、1M 塩酸 3 ml を加え析出した固体を濾取し、水及びメタノールで洗浄した。得られた固体を THF-メタノール混合溶媒から再結晶して、1-(4-{[5-(アミノカルボニル)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペリジン-4-カルボン酸 361 mg を無色固体として得た。

実施例 10

4-ベンジルアミノ-2-{[4-(2-アミノメチルモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 300 mg、トリエチルアミン 0.25 ml 及び DMF 5 ml 混合物に、氷冷下、メタンスルホンクロリド 0.05 ml を加え、室温で攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製した。得られた粗結晶をメタノール-THF の混合液に溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 0.5 ml を加え、析出した結晶をろ取し、更に再結晶（エタノール-水）

して、4-ベンジルアミノ-2-{[4-(2-{[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}モルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 塩酸塩 285 mg を無色固体として得た。

実施例 1 1

4-ベンジルアミノ-2-{[4-(2-ピペラジン-1-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 400 mg の 1-メチル-2-ピロリドン 5 ml 溶液にブromo酢酸エチル 0.12 ml、炭酸カリウム 200 mg を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え、有機層を酢酸エチル-THF 混合溶媒で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して得られた残渣をメタノールで洗浄して、[4-(4-{[5-(アミノカルボニル)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ピペラジン-1-イル]酢酸エチルを淡褐色固体として得た。

実施例 1 2

4-ベンジルアミノ-2-{[4-(2-N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノメチルモルホリン-4-イル)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 680 mg の THF 5 ml-メタノール 5 ml 溶液に、炭酸カリウム 518 mg と水 4 ml を加え室温で攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-アンモニア水)で精製し、粗結晶 500 mg を得た。この粗結晶 120 mg をメタノール-THF の混合液に溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 0.3 ml を加え、析出した結晶をろ取り、更に再結晶(エタノール-水)して、4-ベンジルアミノ-2-{[4-(2-{[(メチルアミノ)メチル]モルホリン-4-イル}フェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 2 塩酸塩 110 mg を薄緑色固体として得た。

実施例 1 3

(2-{1-[4-(4-ベンジルアミノ-5-カルボニルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ピペラジン-4-イル}エチル)カルバミン酸 tert-ブチル 780 mg にトリフルオロ酢酸 10 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣に 1M 水酸化ナトリウムを加え、析出した固体を濾取した。固体をクロロホルム-メタノールに溶解し飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣をクロロホルム-メタノールに溶解し 4M 塩化水素/ジオキサン溶液を加えた。溶媒を留去し得られた残渣を THF-メタノール-水より再結晶して、2-({4-[4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-4-(ベンジルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 3 塩酸塩

215 mg を無色固体として得た。

実施例 1 4

4-(ベンジルアミノ)-2-{[4-(β-D-アセチルグルコピラノシロキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 80 mg のメタノール 5 ml 溶液にナトリウムメトキシドを加え室温で終夜攪拌した。反応液にイオン交換樹脂(Dowex 50WX8-100)を加えろ過後、濃縮して、得られた結晶をメタノールで洗浄して、4-(ベンジルアミノ)-2-{[4-(β-D-グルコピラノシロキシ)フェニル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド 22 mg を淡茶色結晶として得た。

実施例 1 5

2-{[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 800 mg の 1-メチル-2-ピロリドン 10 ml 溶液にヨウ化メチル 0.12 ml と炭酸カリウム 300 mg を加え、室温で 1 時間攪拌後、60°C で 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル 0.1 ml を加えさらに 30 分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え酢酸エチル-THF 混合溶媒で抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール-アンモニア水)で精製し、さらにエタノールで再結晶して、2-({4-[(1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 197 mg を無色結晶として得た。

製造例 1

2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 600 mg の NMP 6 ml 溶液に 2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン 538 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 0.72 ml を加え、80°C で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣を再結晶(エタノール-THF)して、2-{[2-(3-ブロモ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 200 mg を無色結晶として得た。

製造例 2

2-クロロ-4-[(3-エチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 533 mg の NMP 6 ml 溶液に 2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩 624 mg 及び

ジイソプロピルエチルアミン 0.87 ml を加え、80℃で 4 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣を再結晶（メタノール-THF）して、2-{[2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-エチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 460 mg を無色結晶として得た。

製造例 3

2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 800 mg の NMP 8 ml 溶液に、シクロヘキシルアミン 372 mg とジイソプロピルエチルアミン 0.87 ml を加え、100℃で 1 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール）で精製して得た粗結晶を再結晶（メタノール-酢酸エチル）して、2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-シクロヘキシルアミノピリミジン-5-カルボキサミド 547 mg を無色結晶として得た。

製造例 4

2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 352 mg の DMF 4 ml 溶液に WSC 塩酸塩 223 mg、HOBt 157 mg 及び 2-ジメチルアミノエチルアミン 103 mg を加え、室温下、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール：アンモニア水）で精製後、再結晶（ヘキサン-酢酸エチル）して、N-(2-ジメチルアミノエチル)-2-{[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 291 mg を無色結晶として得た。

製造例 5

WO99/31073 公報実施例 8 記載の方法で製造した 2-{[4-(アミノメチル)フェニル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 2 塩酸塩 500 mg の NMP 10 ml 溶液にトリエチルアミン 0.53 ml 及び無水酢酸 0.12 ml を加え、室温下で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣にメタノールを加えて粉碎、洗浄して、2-({4-[(アセチルアミノ)メチル]フェニル}アミノ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カ

ルボキサミド 270 mg を淡黄色固体として得た。

製造例 6

2-{{4-(アミノメチル)フェニル}アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 2 塩酸塩 500 mg の酢酸 20 ml-THF 10 ml の混合液に室温下シアン酸カリウム 5.76 g を 6 回に分けて加え 6 時間攪拌した。反応液を濃縮後、水に注ぎ、析出した固体をろ取し、アセトニトリルで洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製して、4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-2-[(4-ウレイドメチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 150 mg を淡黄色固体として得た。

製造例 7

2-{{4-(アミノメチル)フェニル}アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 2 塩酸塩 1.0 g の NMP 10 ml 溶液にトリエチルアミン 0.83 ml を加え、氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物 0.4 ml を加え、室温下、2 時間攪拌した。反応液を水で希釈し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、残渣をクロロホルム-ヘキサンより結晶化させてトリフルオロアセチルアミノ体 660 mg を得た。トリフルオロアセチルアミノ体 640 mg の DMF 7 ml 溶液に炭酸カリウム 400 mg 及びヨードメタン 0.11 ml を加え、室温下、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製し、N-メチル体 280 mg を得た。N-メチル体 160 mg のメタノール 5 ml-THF 5 ml 混合溶液に濃アンモニア水 2 ml を加え、室温下、終夜攪拌した。反応液を水で希釈後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた固体を再結晶(メタノール-水)して、2-({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}アミノ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 100 mg を無色結晶として得た。

製造例 8

2-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 1.0 g、tert-ブチル 4-アミノベンジル(2-モルホリン-4-イルエチル)カーバメイト 1.6 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.33 ml 及び NMP 10 ml 混合物を、130℃で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製し、2-({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}アミノ)-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 100 mg を無色結晶として得た。

ール)で精製して得た化合物 780 mg 中の 750 mg を用い、メタノール 75 ml 及び 6 M 塩酸 30 ml 混合液中、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮後、得られた結晶をメタノールで洗浄し、4-[(3-メチルフェニル)アミノ]-2-[(4-[(2-ホルホリン-4-イルエチル)アミノ]メチル}フェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 3 塩酸塩 510 mg を無色結晶として得た。

製造例 9

2-[(4-(アミノメチル)フェニル)アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 2 塩酸塩 685 mg の DMF 7 ml 溶液にトリエチルアミン 0.45 ml、35% ホルマリン水溶液 420 mg 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 1.09 g を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えた後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製し粗結晶を得た。これをメタノール-酢酸エチルの混合液に溶解し、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 1 ml を加え、析出した結晶をろ取し、更に再結晶(メタノール-水)して、2-[(4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル)アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 2 塩酸塩 164 mg を無色結晶として得た。

製造例 10

2-クロロ-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 2.0 g、4-アミノフェネチルアルコール 1.25 g、ジイソプロピルエチルアミン 1.99 ml 及び NMP 10 ml の混合物を、110°C で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水及び酢酸エチルを加え、析出した固体をろ取し、再結晶(メタノール)して、2-[(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)アミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン 5-カルボキサミド 560 mg を淡黄色結晶として得た。

製造例 11

4-ベンジルアミノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 300 mg の NMP 5 ml 溶液に、p-アニシジン 122 mg とフッ化カリウム 58 mg を加え、90-100°C で 21 時間攪拌した。その間フッ化カリウム 58 mg を 3 回加えた。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製後、再結晶(メタノール-THF)して、4-ベンジルアミノ-2-[(4-メトキシフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 82 mg を無色結

晶として得た。

製造例 1 2

4-シクロヘキシルアミノ-2-(メチルスルホニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 303 mg の NMP 6 ml 溶液に、1M フッ化 n-テトラブチルアンモニウム/THF 溶液 1.05 ml を加え、90℃で1時間攪拌した。次いで、4-モルホリノアニリン 200 mg 及び 4 M 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 2.77 ml を加え、90℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水で希釈し、飽和重曹水を加え、酢酸エチル-THF 混合液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール)で精製して、4-シクロヘキシルアミノ-2-[(4-モルホリノフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド 54 mg を薄茶色固体として得た。

製造例 1 3

4-メチルスルフィニル-2-({4-[(N-オキシドモルホリン-4-イル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 450 mg、イソプロピルアミン 0.29 ml、ジイソプロピルエチルアミン 0.24 ml 及び DMA 5 ml 混合物を、80℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、5%亜硫酸水素ナトリウム水溶液 8 ml を加え、1時間攪拌した。反応液に濃アンモニア水 0.5 ml を加え pH を 9 とし、水で希釈後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール：アンモニア水)で精製して得た薄茶色油状物を酢酸エチルから結晶化して、2-{{4-(モルホリノメチル)フェニル}アミノ}4-(2-プロピルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 50 mg を無色結晶として得た。

製造例 1 4

4-メチルスルフィニル-2-({4-[(N-オキシドモルホリン-4-イル)メチル]フェニル}アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 11.7 mg のクロロホルム 1 ml 溶液にシクロプロピルアミン 5.1 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 5.8 mg を加え、90℃で15時間攪拌した。反応液に亜硫酸水素ナトリウム 50 mg の水 1 ml 溶液を加え、室温で4時間攪拌した。アンモニア水 0.1 ml を加え、クロロホルム 2 ml で抽出した。溶媒を減圧留去して、HPLC (Wakosil-II 5C18AR, 0.1% HCOOH-H₂O/MeOH=7/3~0/10) で分取して、4-シクロプロピルアミノ-2-(4-モルホリン-4-イルメチルフェニルアミノ)-ピリミジン-5-カルボキサミド 2.6 mg を得た。

製造例 1 5

4-ベンジルアミノ-2-クロロピリミジン-5-カルボキサミド 7.9 mg及びアニリン 3.7 mgのTHF 1 ml溶液を90℃で20時間攪拌した後、PS-トシルクロライド(Argonaut Technologies社製、2.44 mmol/g) 60 mgを加え室温で3時間攪拌した。反応液に飽和重曹水 2 mlを加え、クロロホルム 2 mlで抽出した。溶媒を減圧留去して、4-ベンジルアミノ-2-フェニルアミノピリミジン-5-カルボキサミド 6.6 mgを得た。

製造例 1 6～5 7

2-{{2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル}アミノ}-4-(メチルスルフィニル)ピリミジン-5-カルボキサミド 960 mgをn-ブタノール 100 mlに溶解し、試験管 96 本に 1.0 ml ずつ加えた。対応するアミン化合物のDMF 1.0 M溶液を50 μ l ずつ加え、100℃で10時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、得た粗成生物をメタノール 500 μ l に溶解し、MSの同時測定により分子量をトリガーとしたHPLC分取により精製し、製造例 1 6～5 7の化合物を得た。

製造例 5 8～7 3

ピリミジンの4位に種々の置換アミノ基を有する2-クロロ-4-(置換アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸に、ピペラジン処理によりFmoc保護基を除去しアミノ体としたRink Amide AM樹脂及びジクロロメタンとDMFの混合溶媒を加え、更にジイソプロピルカルボジイミドを加え、室温で5時間攪拌した。樹脂を濾取し、ジクロロメタン、DMF、THF、メタノールで順次洗浄した。もう一度、同じ一連の洗浄を繰り返し、最後にジエチルエーテルで洗浄した。減圧下、樹脂を乾燥し、アミド部の窒素原子を介し樹脂に付着した種々の2-クロロ-4-(置換アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド(樹脂)を得た。得られた樹脂 100 mg (40 μ M 相当) ずつを合成機(島津製作所 SY-2000)の反応容器のウェル2穴へそれぞれ加えた。さらにチラミン塩酸塩又は2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチルアミン塩酸塩のNMP 0.5 M溶液 1.0 ml、及びジイソプロピルエチルアミンのNMP 2.5 M溶液 200 μ lを各ウェルに加え、100℃で12時間振盪させた。反応液を濾去後、DMF(2回)、ジクロロメタン、DMF、THF、メタノール及びTHFで順次それぞれの樹脂を洗浄した。樹脂を40%トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 4 mlと混合し、室温で5分間振盪させた。それぞれの樹脂を濾去し、反応液を集めた。溶媒を減圧下留去して、製造例 5 8～7 3の各化合物を得た。化合物の純度が50%以下のサンプルはMSの同時測定により分子量をトリガーとした

HPLC 分取により精製を行った。

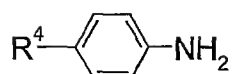
製造例 74～93

2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチルアミノ]-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸 1.09 g を DMF 200 ml に溶解し、2.0 ml ずつ試験管 96 本へ分注した。各試験管に 1.0 M HOBt/DMF 溶液 35 μ l 及び PS-カルボジイミド樹脂(アルゴノート社製) (1.0-1.5 mmol/g) 70 mg を加えた。更に、目的化合物に対応するアミン化合物の DMF 1.0 M 溶液 25 μ l ずつを加え、室温で終夜振盪させた。PS-トリスアミン樹脂 (3-5 mmol/g) 70 mg を加え、室温で3時間攪拌し、未反応の 2-{2-[(4-ヒドロキシフェニル)エチル]アミノ}-4-[(3-メチルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸と HOBt を PS-トリスアミン樹脂に結合させた。樹脂を濾去し、溶媒を減圧下留去して、製造例 74～93 の化合物を得た。

上記実施例又は製造例の方法と同様にして、後記表 6～20 に示す実施例 16～258 及び製造例 94～275 の化合物をそれぞれ得た。実施例 1～258 及び製造例 1～275 の化合物の構造及び物理化学的データを表 6～20 に示す。

また、表 21～25 に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

表 1



Rex	R ⁴	Dat	Rex	R ⁴	Dat
52		F: 267	66		NMR2: 2.27(6H, s), 3.05-3.08 (4H, m), 3.63-6.67(2H, m)
53		F: 219	67		NMR2: 1.48(9H, s), 3.12-3.19 (2H, m), 6.46-6.50 (2H, m)
54		F: 191	68		F: 338
55		F: 191	69		F: 269 Sal: HCl
56		F: 290	70		F: 250
57		NMR2: 2.55-2.61(2H, m), 3.72-3.75(2H, m), 6.62-6.66(2H, m)	71		NMR2: 1.26 (3H, t, J=7.2Hz), 3.40-3.48 (4H, m), 6.62-6.66(2H, m)
58		F: 220	72		F: 236
59		F: 213 Sal: HCl	73		ESI: 290
60		F: 193 Sal: 2HCl	74		ESI: 260
61		F: 220	75		EI: 265
62		F: 306	76		ESI: 390
63		F: 195 Sal: HCl	77		ESI: 207
64		F: 256 Sal: HCl	104		EI: 193 Sal: HCl
65		ESI: 299	106		F: 207

(表 1 続き)

107		F: 207	110		NMR1:2.89(2H, s), 2.92-2.95(4H, m), 6.47-6.50 (2H, m)
108		F: 193	111		NMR2:1.46(9H, s), 4.05-4.08 (1H, m), 6.67-6.79(2H, m)
109		F: 279			

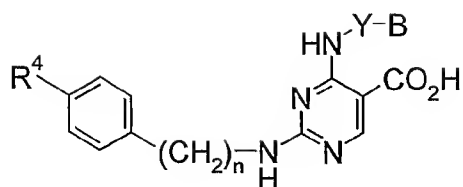
表 2

	R ³	R ⁴	R ⁵	n	Dat
	87	Cl	HO	Cl	2 F: 389
	88	H		H	0 F: 392

表 3

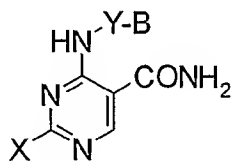
Rex	Str	Dat	Rex	Str	Dat
49		F:167	113		F:148 Sal HCl
50		F:181	114		F:158
51		F:192 Sal HCl	115		F:194 Sal HCl
78		F: 156	116		F:162 Sal HCl
105		F: 209 Sal HCl	117		F:194 Sal HCl
112		EI: 236 Sal HCl	118		F:156 Sal HCl
			119		F:167

表 4



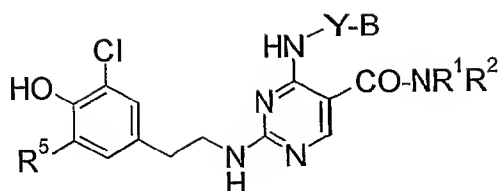
Rex	R ⁴	n	Y-B	Dat
79	HO	2	3-Me-Ph	F: 365
80	HOCH ₂ CH ₂	0		F: 395
81	HOCH ₂ CH ₂	0		FN: 388
82	HOCH ₂ CH ₂	0	2,6-F ₂ -Ph	F: 387
83	HOCH ₂ CH ₂	0	3,5-F ₂ -Ph	F: 387
84	HOCH ₂ CH ₂	0	2,5-F ₂ -Ph	F: 387
85	HOCH ₂ CH ₂	0	3,4-F ₂ -Ph	NMR: 2.69(2H, t, J=7.1Hz), 7.32-7.44(2H, m), 8.70(1H, s)
86	HOCH ₂ CH ₂	0	2,4-F ₂ -Ph	NMR: 2.67(2H, t, J=7.1Hz), 7.07-7.09(4H, m), 8.69(1H, s)

表 5



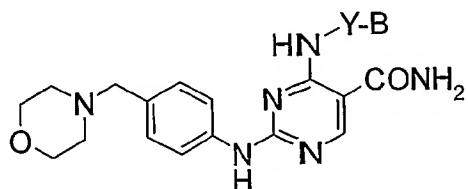
Rex	Y-B	X	Dat	Rex	Y-B	X	Dat
89	cHex	MeSO ₂	F: 299	97	3-Et-Ph	Cl	F: 277
90	3-CN-Ph	Cl	F: 274	98	3-F ₃ C-Ph	Cl	F: 317
91		Cl	F: 293	99		Cl	FN: 305
92	Bn	Cl	F: 263	100	-CH ₂ -(2-F-Ph)	Cl	F: 281
93	-CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	Cl	F: 299	101	-CH ₂ -(2,5-F ₂ -Ph)	Cl	F: 299
94		Cl	F: 293	102		Cl	F: 277
95	-CH ₂ -(2-F ₃ C-Ph)	Cl	FN: 329	103	-CH ₂ -(2-O ₂ N-Ph)	Cl	F: 308
96	-CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	Cl	F: 317				

表 6



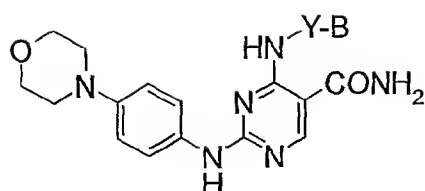
Ex	Syn	R ⁵	R ¹	R ²	-Y-B	Dat
1	Ex 1	H	H	H	Bn	F: 398 ; NMR1: 4.60-4.66(2H, br m), 8.38(0.7H, s), 8.45(0.3H, s), 9.87(1H, s)
2	Ex 2	Cl	Me	H	3-Me-Ph	F: 446 ; NMR1: 2.75-2.79 (5H, m), 8.49(0.7H, s), 8.54(0.3H, s), 9.88(1H, s)
16	Ex 1	Cl	H	H	Bn	F: 432 ; NMR1: 4.60-4.66(2H, br m), 8.38(0.7H, s), 8.45(0.3H, s), 9.85(1H, s)
17	Pre 3	Cl	H	H	CH ₂ -(2,5-F ₂ -Ph)	F: 468

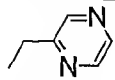
表 7



Ex	Syn	-Y-B	Dat	Ex	Syn	-Y-B	Dat
18	Ex 3	Bn	F: 419	25	Pre 14	CH ₂ (2-Cl-Ph)	F: 453
19	Pre 14	CH ₂ (3-Cl-Ph)	F: 453	26	Pre 14	CH ₂ (2-F ₃ C-Ph)	F: 487
20	Pre 14		F: 409	27	Pre 14	CH ₂ (2-MeO-Ph)	F: 449
21	Pre 14		F: 425	28	Pre 14	CH ₂ (3-F ₃ C-Ph)	F: 487
22	Pre 14	CH ₂ -2Py	F: 420	29	Pre 14	CH ₂ (3-MeO-Ph)	F: 449
23	Pre 14	CH ₂ -3Py	F: 420	30	Pre 14	CH ₂ (4-Cl-Ph)	F: 453
24	Pre 14	CH ₂ -4Py	F: 420	31	Pre 14	CH ₂ (4-F ₃ C-Ph)	F: 487
				32	Pre 14	CH ₂ (4-MeO-Ph)	F: 449

表 8



Ex	Syn	-Y-B	Dat
3	Ex 3	Bn	F: 405 ; NMR1: 3.71-3.74(4H, m), 4.66(2H, d, J=6.3Hz), 7.33-7.35 (4H, m), 8.51(1H, s)
7	Ex 7	CH ₂ -(2-F-6-HO-Ph)	F: 439 ; NMR1: 3.70-3.73(4H, m), 7.13-7.19 (1H, m), 8.47(1H, s), 10.25(1H, s)
8	Ex 8	CH ₂ -(2-AcHN-Ph)	F: 462
33	Pre 13	CH ₂ -(2-Me-Ph)	F: 419
34	Pre 13	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	F: 439 ; NMR1: 2.95-3.03(m, 4H), 4.72(d, 2H, J=5.9Hz), 7.48-7.53(m, 1H), 8.53(s, 1H)
35	Pre 13	CH ₂ -(2-MeO-Ph)	F: 435 ; NMR1: 2.97-3.05(m, 4H), 3.85(s, 3H), 4.61(d, 2H, J=5.8Hz), 8.50(s, 1H)
36	Pre 13	CH ₂ -(2,4-F ₂ -Ph)	F: 441
37	Pre 13	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	F: 459 ; NMR1: 3.00-3.08(m, 4H), 4.83(d, 2H, J=5.9Hz), 7.43-7.52 (1H, m), 8.52(s, 1H)
38	Pre 13	CH ₂ -(3,5-F ₂ -Ph)	F: 441 ; NMR1: 2.98-3.03(m, 4H), 4.66(d, 2H, J=5.8Hz), 7.04-7.12(m, 1H), 8.52(s, 1H)
39	Pre 13	CH ₂ -(2-F-5-Cl-Ph)	FN: 455 ; NMR1: 2.98-3.04(4H, m), 4.67(d, 2H, J=5.8 Hz), 7.34-7.39(m, 1H), 8.53(1H, s)
40	Pre 13	CH ₂ -(2-HO-Ph)	F: 421
41	Pre 13	CH ₂ -(3-MeO-Ph)	F: 435 ; NMR1: 2.97-3.05(4H, m), 3.70(s, 3H), 4.62(2H, d, J=5.4Hz), 8.51(1H, s)
42	Pre 13	CH ₂ -(2,5-(MeO) ₂ -Ph)	F: 465 ; NMR1: 2.96-3.04(4H, m), 3.80(s, 3H), 4.58(2H, d, J=4.7Hz), 8.50(1H, s)
43	Pre 13	CH ₂ -(3-F-Ph)	F: 423 ; NMR1: 2.97-3.04(4H, m), 4.67(2H, d, J=5.9Hz), 7.34-7.41(m, 1H), 8.52(1H, s)
44	Pre 13	CH ₂ -(3-F ₃ C-Ph)	F: 473 ; NMR1: 2.96-3.03(4H, m), 4.75(2H, d, J=5.8Hz), 6.95-7.04(m, 2H), 8.52(1H, s)
45	Pre 13	CH ₂ -(2,3-(MeO) ₂ -Ph)	F: 465 ; NMR1: 2.97-3.03(4H, m), 3.82(s, 3H), 4.64(2H, d, J=5.9Hz), 8.50(1H, s)
46	Pre 13		F: 407
47	Pre 13	CH ₂ -(3-HOCH ₂ -Ph)	F: 433 ; NMR1: 2.95-3.04(4H, m), 4.60(2H, d, J=5.3Hz), 4.68(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
48	Pre 13	CH ₂ -(2,3-F ₂ -Ph)	F: 441 ; NMR1: 2.97-3.03(4H, m), 4.74(2H, d, J=5.9Hz), 7.28-7.36(m, 1H), 8.53(1H, s)
49	Pre 13	CH ₂ -(4-F-Ph)	F: 423
50	Pre 13	CH ₂ -(2-EtO-Ph)	F: 449
51	Pre 13	CH ₂ -(2,4-(MeO) ₂ -Ph)	F: 465
52	Pre 13	CH ₂ -(2,6-Me ₂ -Ph)	F: 433

(表 8 続き)

53	Pre 13	CH ₂ -(2-F-5-Me-Ph)	F: 437 ; NMR1: 2.20(3H, s), 4.66(2H, d, J=4.5Hz), 7.08-7.11 (3H, m), 8.51(1H, s)
54	Pre 13	CH ₂ -(2-(Et ₂ NCH ₂)-Ph)	F: 490
55	Pre 13	CH ₂ -(3-HO-Ph)	F: 421 ; NMR1: 2.96-3.05(4H, m), 4.58(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
56	Pre 13	CH ₂ -(3,5-(MeO) ₂ -Ph)	F: 465
57	Pre 13	CH ₂ -(2-Me-3-Cl-Ph)	FN: 451
58	Pre 13	CH ₂ -(2-Cl-6-F-Ph)	F: 457 ; NMR1: 3.00-3.06(4H, m), 4.84(2H, d, J=4.4Hz), 8.52(1H, s)
59	Pre 13	CH ₂ -(2,6-F ₂ -3-Cl-Ph)	FN: 473 ; NMR1: 3.01-3.07(4H, m), 4.82(2H, d, J=5.4Hz), 7.18-7.26(m, 1H), 8.52(1H, s)
60	Pre 13	CH ₂ -(2-F-6-MeO-Ph)	F: 453 ; NMR1: 3.01-3.06(4H, m), 3.86(3H, s), 4.70(2H, d, J=4.9Hz), 8.48(1H, s)
61	Pre 13	CH ₂ -(2,6-Cl ₂ -Ph)	F: 473 ; NMR1: 3.01-3.06(4H, m), 4.92(2H, d, J=4.9Hz), 7.39-7.45(m, 1H), 8.53(1H, s)
62	Ex 3	CH ₂ -(2-F-Ph)	F: 423 ; NMR1: 3.01-3.03(4H, m), 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 8.52(1H, s)
63	Ex 3	CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	F: 441 ; NMR1: 4.79(2H, d, J=5.8Hz), 7.40-7.47(1H, m), 8.52(1H, s)
64	Ex 3	CH ₂ -(2,5-F ₂ -Ph)	F: 441 ; NMR1: 2.97-3.05(4H, m), 4.68(2H, d, J=5.9Hz), 7.28-7.33 (1H, m), 8.53(1H, s)
65	Ex 3	CH ₂ -(2-F ₃ C-Ph)	F: 473
66	Pre 13	CH ₂ -(2-HOCH ₂ -Ph)	F: 434 ; NMR1: 3.69-3.75(4H, m), 4.47(2H, d, J=5.3Hz), 4.65(2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
67	Pre 13	CH ₂ -(2-OMe-6-Me-Ph)	F: 449 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 3.81(3H, s), 4.65(2H, d, J=5.3Hz), 8.47(1H, s)
68	Pre 13	CH ₂ -[2-HO(CH ₂) ₂ O-Ph]	F: 465 ; NMR1: 3.69-3.75(4H, m), 4.05(2H, t, J=4.9Hz), 4.65(2H, d, J=5.9Hz), 8.49(1H, s)
69	Pre 13	CH ₂ -(2-OH-5-Cl-Ph)	F: 455 ; NMR1: 3.71-3.76(4H, m), 4.56(2H, d, J=5.9Hz), 7.07-7.13(m, 1H), 8.50(1H, s)
70	Pre 13	CH ₂ -(2-F-5-HOCH ₂ -Ph)	F: 453 ; NMR1: 3.71-3.74(4H, m), 4.40(2H, d, J=5.9Hz), 4.70(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s)
71	Pre 13	CH ₂ -[2-HO(CH ₂) ₂ HN-Ph]	F: 464 Sal: 3HCl
72	Pre 13	CH ₂ [2-HO(CH ₂) ₂ N(Me)-Ph]	F: 478 ; NMR1: 2.70 (3H, s) 3.52-3.57(2H, m) 3.70-3.73(4H, m), 4.74(2H, d, J=5.8Hz), 8.52 (1H, s)
73	Pre 13	CH ₂ -(3-Et ₂ NCH ₂ -Ph)	F: 490
74	Pre 13	CH ₂ -[2,6-(MeO) ₂ O-Ph]	F: 465 ; NMR1: 3.71-3.75(4H, m), 3.79(6H, s), 4.66(2H, d, J=4.9Hz), 8.46(1H, s)
75	Pre 13	CH ₂ -[3-HO(CH ₂) ₂ O-Ph]	F: 465 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 3.91(2H, t, J=4.9Hz), 4.63(2H, d, J=6.4Hz), 8.51(1H, s)
76	Pre 13	CH ₂ -(2-CF ₃ O-Ph)	F: 489
77	Pre 13	CH ₂ -(2-F-6-CF ₃ -Ph)	F: 491 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.85(2H, d, J=4.0Hz), 7.62-7.71(m, 5H), 8.53(1H, s)
78	Pre 13	CH ₂ -(3-F-6-CF ₃ -Ph)	F: 491 ; NMR1: 3.69-3.74(4H, m), 4.86(2H, d, J=5.9Hz), 7.85-7.91(m, 1H), 8.56(1H, s)

(表 8 続き)


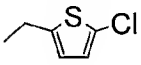


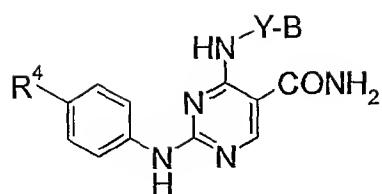
79	Pre 13	CH ₂ -(2-F-3-CF ₃ -Ph)	F: 491
80	Pre 13	CH ₂ -[2-HO(CH ₂) ₃ -Ph]	F: 463 ; NMR1: 1.68-1.75(2H, m), 4.70(2H, d, J=5.3Hz), 8.53(1H, s)
81	Pre 13	CH ₂ -[3-HO(CH ₂) ₃ -Ph]	F: 463 ; NMR1: 1.65-1.72(2H, m), 4.63(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
82	Pre 13	CH ₂ -[2-HO(CH ₂) ₂ -Ph]	F: 449 ; NMR1: 2.82(2H, t, J=7.3Hz), 6.80(2H, d, J=8.8Hz), 8.52(1H, s)
83	Pre 13	CH ₂ -[3-HO(CH ₂) ₂ -Ph]	F: 449 ; NMR1: 2.70(2H, t, J=7.0Hz), 6.82(2H, d, J=9.3Hz), 8.51(1H, s)
84	Pre 13	CH ₂ -(2-MeS-Ph)	F: 451 ; NMR1: 3.73-3.78(4H, m), 4.67(2H, d, J=5.3Hz), 7.26-7.39(m, 4H), 8.52(1H, s) Sal HCl
85	Pre 13	CH ₂ -(2,6-(HO) ₂ -Ph)	F: 437
86	Ex 3	CH ₂ -(2-MeSO ₂ -Ph)	F: 483
87	Pre 13	CH ₂ [3-HO(CH ₂) ₂ N(Me)-Ph]	F: 478 ; NMR1: 2.87(3H, s), 3.70-3.75(4H, m), 4.57(2H, d, J=5.8Hz), 8.50(1H, s) Sal HCl
88	Pre 13	CH ₂ -(3-MeO-6-F-Ph)	F: 453 ; NMR1: 3.75-3.78(4H, m), 3.64(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.4Hz), 8.55(1H, s)
89	Pre 13	CH ₂ -(3-EtO ₂ C-Ph)	F: 477
90	Pre 13	CH ₂ -[3-HO(CH ₂) ₂ NH-Ph]	FN: 462 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.54(2H, d, J=5.9Hz), 8.55(1H, s)
91	Pre 13	CH ₂ -(2-MeO-5-F-Ph)	F: 453 ; NMR1: 3.71-3.75(4H, m), 3.85(3H, s), 4.60(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s)
92	Pre 13	CH ₂ -(2,3,5-F ₃ -Ph)	F: 459 ; NMR1: 3.71-3.76(4H, m), 4.73(2H, d, J=5.9Hz), 7.35-7.47(m, 3H), 8.54(1H, s)
93	Ex 3	CH ₂ -(2-O ₂ N-Ph)	F: 450 ; NMR1: 3.72-3.75(4H, m), 4.95(2H, d, J=5.9Hz), 8.14 (1H, d, J=7.8Hz), 8.51(1H, s)
94	Ex 7	CH ₂ -(2-H ₂ N-Ph)	F: 420
95	Pre 13	CH ₂ -(3-Cl-Ph)	F: 439 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.65(2H, d, J=5.8Hz), 7.33-7.39(m, 2H), 8.52(1H, s)
96	Pre 13		F: 411 ; NMR1: 3.69-3.74(4H, m), 4.84(2H, d, J=5.9Hz), 7.36-7.40(m, 1H), 8.52(1H, s)
97	Pre 13		F: 445 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.74(2H, d, J=6.4Hz), 8.52(1H, s)
98	Pre 13		F: 445 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.79(2H, d, J=5.8Hz), 7.47-7.54(m, 3H), 8.54(1H, s)
99	Pre 13		F: 412

表 9

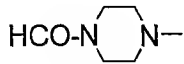
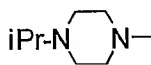
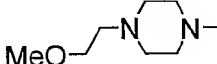
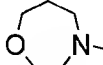
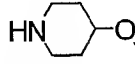
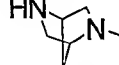
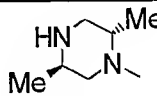
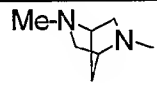
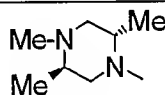
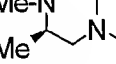

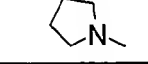
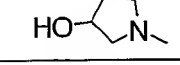
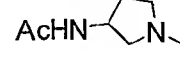
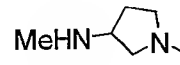
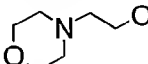
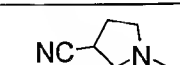
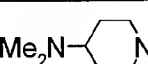


Ex	Syn	R ⁴	-Y-B	Dat
4	Ex 4		Bn	F: 433
5	Ex 5		Bn	F: 404
6	Ex 6		Bn	F: 433 ; NMR1: 4.20-4.26(1H, m), 4.66 (2H, d, J=5.8Hz), 8.53(1H, s)
9	Ex 9		Bn	F: 447
10	Ex 10		Bn	F: 512; NMR1: 2.94 (3H, s), 4.67 (2H, d, J=5.8Hz), 8.55 (1H, s) Sal: HCl
11	Ex 11		Bn	NMR1: 1.18(3H, t, J=7.2Hz), 4.66 (2H, d, J=6.0Hz), 8.51(1H,s)
12	Ex 12		Bn	F: 448 ; NMR1: 2.70-2.75 (1H, m), 4.68 (2H, d, J=5.8Hz), 8.61 (1H, s) Sal: 2HCl
13	Ex 13		Bn	F: 446 ; NMR1: 2.80-2.88(2H, m), 4.71 (2H, d, J=5.9Hz), 8.68(1H,s) Sal: 3HCl
14	Ex 14		Bn	F: 498
100	Ex 3		Bn	F: 433
101	Ex 3		Bn	F: 435
102	Ex 3		Bn	F: 417
103	Ex 3		Bn	F: 432 Sal: 3HCl
104	Ex 3		Bn	F: 467
105	Ex 3		Bn	F: 403 ; NMR1: 3.00-3.03 (4H, m), 4.66 (2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)

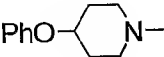
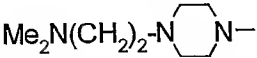
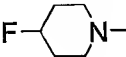
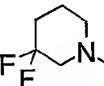
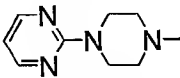
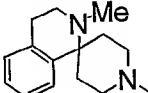
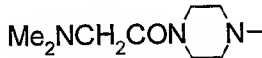
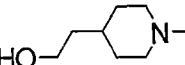
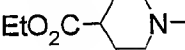
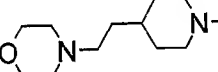
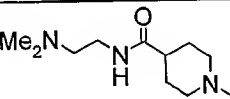
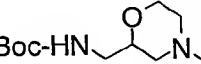
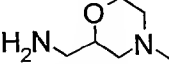
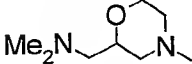
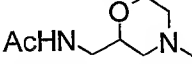
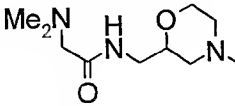
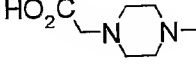
(表 9 続き)

106	Ex 3		Bn	F: 431
107	Ex 3		Bn	F: 447 ; NMR1: 2.08(3H, s), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 8.55(1H, s)
108	Ex 3		Bn	F: 431 ; NMR1: 1.50(4H, br), 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 8.58(1H, s)
109	Ex 3		Bn	F: 467
110	Ex 3		Bn	F: 460
111	Ex 3		Bn	F: 445
112	Ex 3		Bn	F: 459
113	Ex 3		Bn	F: 453 ; NMR1: 3.66-3.68(4H, m), 4.67 (2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s)
114	Ex 3		Bn	F: 417 ; NMR1: 2.36(2H, t, J=6.3Hz), 4.69 (2H, d, J=5.9Hz), 8.56(1H, s)
115	Ex 3		Bn	F: 417
116	Ex 3		Bn	F: 418 ; NMR1: 2.24(3H, s), 4.66(2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
117	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 3.65-3.72 2H, m), 4.67 (2H, d, J=6.3Hz), 8.52(1H, s)
118	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 4.00-4.07(2H, m), 4.66 (2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
119	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 3.49(4H, br), 4.71(2H, d, J=5.8Hz), 8.58(1H, s)
120	Ex 3		Bn	F: 448
121	Ex 3		Bn	F: 462
122	Ex 3		Bn	F: 432
123	Ex 3		Bn	F: 419

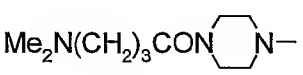
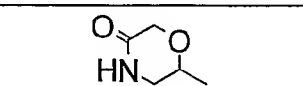
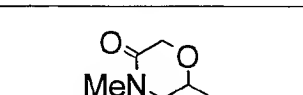
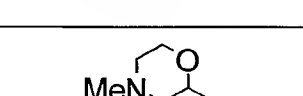
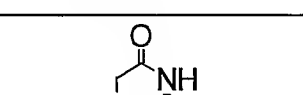
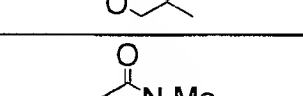
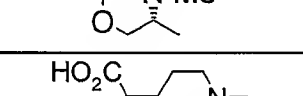
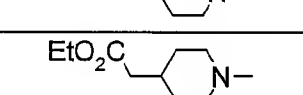
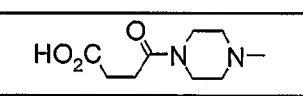
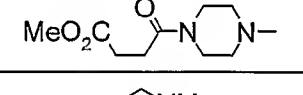
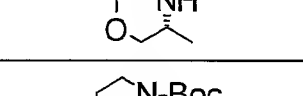
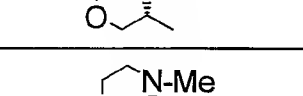
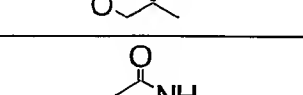
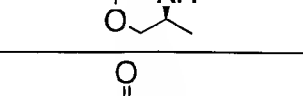
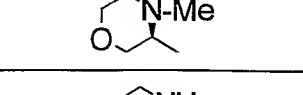
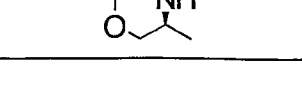
(表 9 続き)

124	Ex 3		Bn	F: 432
125	Ex 3		Bn	F: 446 ; NMR1: 0.996(6H,d,J=6.4Hz), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.50(1H, s)
126	Ex 3		Bn	F: 462
127	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 1.88(2H, quint, J=5.8 Hz), 4.65(2H, d, J=5.9Hz), 8.56(1H,s)
128	Ex 5		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.34-4.40(1H, m), 4.66 (2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
129	Ex 5		Bn	FN: 414
130	Ex 5		Bn	F: 432
131	Ex 6		Bn	F: 430
132	Ex 6		Bn	F: 446
133	Pre 15		Bn	F: 417
134	Ex 3		Bn	F: 389 Sal HCl
135	Ex 3		Bn	F: 405 ; NMR1: 2.00-2.07(1H,m), 6.39(2H, d, J=8.8Hz), 8.48(1H,s)
136	Ex 3		Bn	F: 446 ; NMR1: 1.81(3H,s),4.30-4.40 (1H, m), 6.53(2H, d, J=7.8Hz) Sal: 2HCl
137	Ex 3		Bn	F: 418 ; NMR1:3.84-3.87(1H,m),4.67 (2H, d, J=5.6Hz),6.57(2H, d,J=8.3Hz) Sal: 2HCl
138	Ex 3		Bn	F: 449 ; NMR1: 3.70-3.75(4H, m), 4.68 (2H, d, J=5.9Hz), 8.64(1H, s) Sal: 2HCl
139	Ex 3		Bn	F: 414 ; NMR1: 2.17-2.15(1H, m), 4.65 (2H, d, J=5.9Hz), 8.50(1H,s)
140	Ex 3		Bn	F: 446 ; NMR1: 3.75-3.80(4H, m), 4.80 (2H, d, J=5.3Hz), 8.56(1H, s) Sal: 2HCl
141	Ex 3		Bn	F: 508 ; NMR1: 3.40-3.85(4H, m), 4.66 (2H, d, J=6.3Hz), 8.52(1H, s)

(表 9 続き)

142	Ex 3		Bn	F: 495 Sal: HCl
142	Ex 3		Bn	F: 475 ; NMR1: 2.15(6H, s), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
144	Ex 3		Bn	F: 421 ; NMR1: 4.66(2H, d, J=5.4Hz), 4.70-4.90(1H, m), 8.51(1H, s)
145	Ex 3		Bn	F: 439 ; NMR1: 3.29-3.39(2H, m), 4.67 (2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s)
146	Ex 3		Bn	F: 482 ; NMR1: 3.29-3.39(2H, m), 4.67 (2H, d, J=5.8Hz), 8.51(1H, s) Sal: HCl
147	Ex 3		Bn	F: 534 ; NMR1: 3.64-3.72(2H, m), 4.71 (2H, d, J=6.3Hz), 8.61(1H, s) Sal: 3HCl
148	Ex 3		Bn	F: 489 ; NMR1: 2.83(6H, s), 4.68(2H, d, J=5.8Hz), 8.60(1H, s) Sal: 2HCl
149	Ex 3		Bn	F: 447 ; NMR1: 1.18-1.30(2H, m), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
150	Ex 3		Bn	NMR1: 1.19(3H, t, J=7.2Hz), 4.66(2H, d, J=6.0Hz), 8.51(1H, s)
151	Ex 3		Bn	F: 516; NMR1: 3.81-3.97(4H, m), 4.70 (2H, d, J=5.9Hz), 8.63(1H, s) Sal: 3HCl
152	Pre 4		Bn	F: 517 ; NMR1: 2.77(s, 3H), 3.13-3.17 (2H, m), 4.70(2H, d, J=6.4Hz) Sal: 3HCl
153	Ex 3		Bn	F: 534; NMR1: 1.39 (9H, s), 2.29 (1H, t, J=11.2Hz), 8.51 (1H, s)
154	Ex 5		Bn	F: 434 ; NMR1: 2.70-2.75 (1H, m), 4.68 (2H, d, J=5.8Hz), 8.61 (1H, s) Sal: 2HCl
155	Ex 6		Bn	F: 462 ; NMR1: 2.68-2.74 (1H, m), 4.67 (2H, d, J=5.9Hz), 8.52 (1H, s) Sal: 2HCl
156	Ex 8		Bn	F: 476; NMR1: 1.84 (3H, s), 2.41 (1H, t, J=11.3Hz), 8.53 (1H, s) Sal: HCl
157	Pre 4		Bn	F: 519 ; NMR1: 4.69 (2H, d, J=5.9Hz), 7.11 (2H, brd, J=6.8Hz), 8.69 (1H, s) Sal: 2HCl
158	Ex 9		Bn	F: 462 Sal: HCl

(表 9 続き)

159	Pre 4		Bn	MP: 218-223 ; NMR1: 2.73(3H, s), 4.69(2H, d, J=5.8Hz) , 8.62(1H, s) Sal: 3HCl
160	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.51-4.58(1H, m), 4.78(2H, d, J=5.8Hz), 8.57(1H, s)
161	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 2.82(1.5H, s), 2.89(1.5H, s), 4.70(2H, d, J=5.9Hz), 8.58(0.5H, s), 8.60(0.5H, s) Sal: HCl
162	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 2.74(3H, s), 4.75(2H, d, J=6.4Hz), 8.61(1H, s) Sal: 2HCl
163	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.58-4.62(1H, m), 4.71 (2H, d, J=5.8Hz), 8.61(1H, s) Sal: HCl
164	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 2.69(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.8Hz), 8.61(1H, s) Sal: HCl
165	Ex 9		Bn	F: 461
166	Ex 3		Bn	NMR1: 1.78-1.22(3H, m), 4.66(2H, d, J=6.0Hz), 8.51(1H, s)
167	Ex 9		Bn	F: 504
168	Ex 3		Bn	NMR1: 3.58(3H, s), 4.67(2H, d, J=4.0Hz), 8.51(1H, s)
169	Ex 5		Bn	F: 405 ; NMR1: 4.23-4.32(1H, m), 4.68-4.81 (2H, m), 8.65(1H, s) Sal: 2HCl
170	Ex 3		Bn	F: 505
171	Ex 6		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.35-4.45(1H, m), 4.71 (2H, d, J=5.9Hz), 8.67(1H, s) Sal: 2HCl
172	Ex 3		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.58-4.62(1H, m), 4.71 (2H, d, J=5.8Hz), 8.61(1H, s) Sal: HCl
173	Ex 3		Bn	F: 433 ; NMR1: 2.69(3H, s), 4.70(2H, d, J=5.8Hz), 8.61(1H, s) Sal: HCl
174	Ex 5		Bn	F: 405 ; NMR1: 4.23-4.32(1H, m), 4.68-4.81(2H, m), 8.65(1H, s) Sal: 2HCl

(表 9 続き)

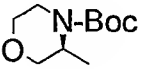
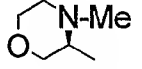
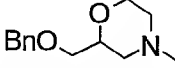
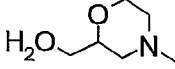
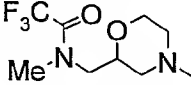
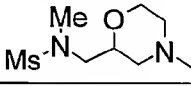
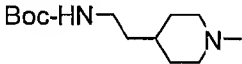
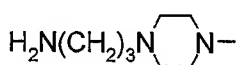
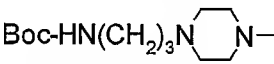
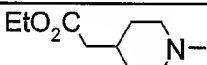
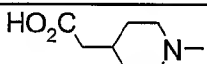
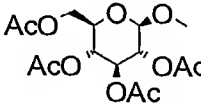
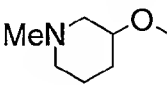
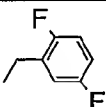
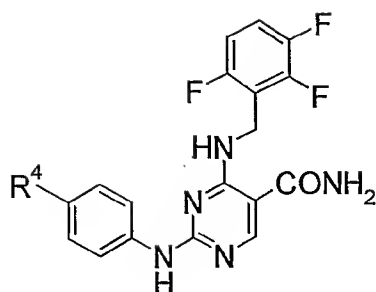
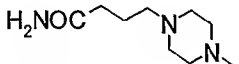
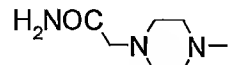
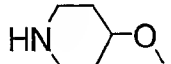
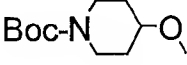
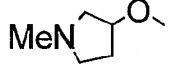
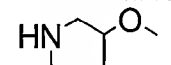
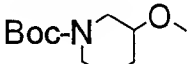
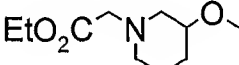
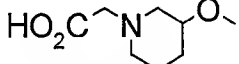
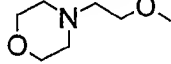
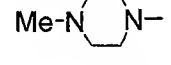
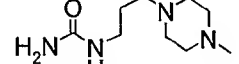
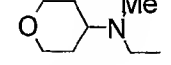
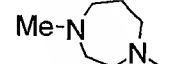
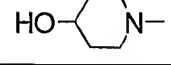
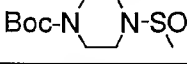
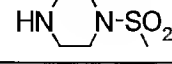
175	Ex 3		Bn	F: 505
176	Ex 6		Bn	F: 419 ; NMR1: 4.35-4.45(1H, m), 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 8.67(1H, s) Sal: 2HCl
177	Ex 3		Bn	F: 525 ; NMR1: 2.70 (1H, br t, J=10.3 Hz), 4.53(2H, s), 8.53 (1H, s) Sal: HCl
178	Ex 7		Bn	F: 435 ; NMR1: 2.54-2.60 (1H, m), 4.68 (2H, d, J=5.9Hz), 8.57 (1H, s) Sal: HCl
179	Ex 3		Bn	F: 544 (ESI)
180	Ex 10		Bn	F: 526; NMR1: 2.86 (3H, s), 2.92 (3H, s), 8.55 (1H, s) Sal: HCl
181	Ex 3		Bn	F: 546
182	Ex 13		Bn	F: 461 NMR1: 2.06-2.33(2H,m), 4.68 (2H, d, J=5.9Hz), 8.60(1H,s) Sal: 3HCl
183	Ex 3		Bn	F: 561
184	Ex 3		Bn	F: 543 ; NMR1: 1.19(3H, t, J=7.1Hz), 4.82(2H, d, J=5.4Hz), 8.51(1H,s)
185	Ex 9		Bn	F: 515 ; NMR1: 2.19(2H, d, J=6.8Hz), 4.82(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
186	Ex 3		Bn	F: 666
187	Ex 3			F: 469

表 10

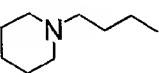
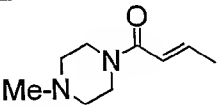
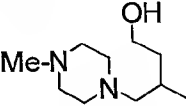
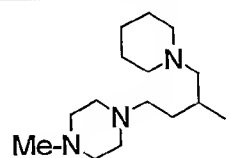
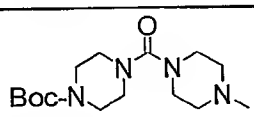
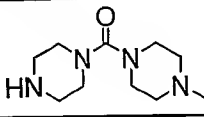
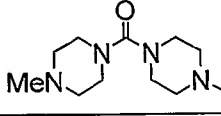
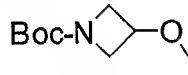
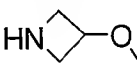
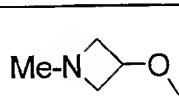
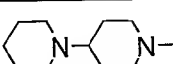
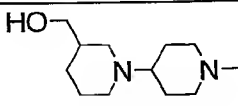
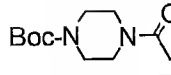
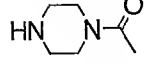
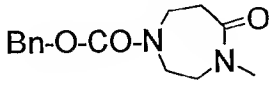


Ex	Syn	R ⁴	Dat
15	Ex 15		F: 487 ; NMR1: 2.17(3H,s), 4.82(2H, d, J=5.8Hz), 8.52(1H,s)
188	Ex 3		F: 487 ; NMR1: 2.90(3H, s), 4.88(2H, d, J=5.9Hz), 8.63(1H, s) Sal: HCl
189	Ex 3		F: 544 ; NMR1: 1.20(3H, t, J=7.1Hz), 4.83(2H, d, J=5.4Hz), 8.52(1H, s)
190	Ex 9		F: 516 ; NMR1: 3.20(2H, s), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H,s)
191	Ex 3		F: 473 ; NMR1: 3.70-3.76(4H, m), 4.85(2H, d, J=5.9Hz), 8.52(1H, s) Sal: HCl
192	Ex 3		F: 487 ; NMR1: 2.78(3H, d, J=3.9Hz), 4.81-4.89(2H, m), 8.64(1H, s) Sal: 2HCl
193	Ex 3		F: 499 ; NMR1: 3.72-3.81(1H, m), 4.85(2H, d, J=5.6Hz), 8.69(1H, s) Sal: 2HCl
194	Ex 5		F: 459 ; NMR1: 4.40-4.48(1H, m), 4.88 (2H, d, J=5.4Hz), 8.69(1H, s) Sal: 2HCl
195	Ex 3		F: 572
196	Ex 9		F: 544
197	Ex 3		F: 531
198	Ex 9		F: 503
199	Ex 3		F: 531 NMR1: 4.59-4.64(1H, m), 4.84(2H, d, J=5.8Hz), 8.52(1H, s) Sal: HCl

(表 10 続き)

200	Ex 3		F: 543 NMR1: 1.63-1.70(2H, m), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
201	Ex 3		F: 515 NMR1: 4.02(2H, s), 4.86(2H, d, J=5.9Hz), 8.67(1H, s) Sal: 2HCl
202	Ex 13		F: 473 ; NMR1: 4.25-4.32(1H, m), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
203	Ex 3		F: 573
204	Ex 3		F: 473 ; NMR1: 2.27(3H, s), 4.82(2H, d, J=5.3Hz), 8.52(1H, s)
205	Ex 13		F: 473 ; NMR1: 4.11-4.16(1H, m), 4.82(2H, d, J=5.9Hz), 8.53(1H, s)
206	Ex 3		NMR2: 1.42(9H, s), 4.83(2H, d, J=5.6Hz), 8.24(1H, s)
207	Ex 11		F: 559 ; NMR1: 1.17(3H, t, =7.1Hz), 4.82(2H, d, J=5.8Hz), 8.52(1H, s)
208	Ex 9		F: 531 ; NMR1: 1.17-1.98(4H, m), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 8.54(1H, S)
209	Ex 3		F: 503 ; NMR1: 4.42-4.44 (2H, m), 4.85 (2H, d, J=5.9Hz), 8.58 (1H, s) Sal: 2HCl
210	Ex 3		F: 472 ; NMR1: 4.85 (2H, d, J=5.9Hz) 7.01 (2H, d, J=9.2Hz), 8.57 (1H, s) Sal: 2HCl
211	Ex 3		F: 558 ; NMR1: 1.51-1.58(2H, m), 4.82(2H, d, J=5.9Hz), 8.51(1H, s)
212	Ex 3		F: 501 ; NMR1: 2.10 (3H, s), 3.49 (2H, s), 8.55 (1H, s)
213	Ex 3		F: 486 ; NMR1: 4.85 (2H, d, J=5.8Hz), 6.78 (2H, d, J=8.3Hz), 8.57 (1H, br s) Sal: 2HCl
214	Ex 3		F: 473 Sal: HCl
215	Ex 3		ESI: 622
216	Ex 5		F: 522

(表 10 続き)

217	Ex 3		F: 499 ; NMR1: 1.34-1.40 (1H,m), 2.96-3.01 (2H,m), 4.88 (2H, d, J=5.8Hz), 8.67 (1H, s) Sal: 2HCl
218	Ex 3		F: 526 Sal: 2HCl
219	Ex 3		F: 544 Sal: 2.9HCl
220	Ex 3		F: 611 Sal: 3.7HCl
221	Ex 3		ESI: 670
222	Ex 5		F: 570 ; NMR1: 3.04-3.13(4H, m), 4.86(2H, d, J=5.8Hz), 7.44-7.56(4H, m), 8.65(1H, s) Sal: 3HCl
223	Ex 6		F: 584 ; NMR1: 2.75(3H, d, J=4.3Hz), 2.95-3.07(2H, m), 4.86(2H, d, J=5.9Hz), 8.61(1H, s) Sal: 2HCl
224	Ex 3		F: 545
225	Ex 5		F: 445 ; NMR1: 3.93-4.03(2H, m), 4.83(2H, d, J=5.8Hz), 5.03-5.11(1H, m), 8.59(1H, s) Sal: 2HCl
226	Ex 6		F: 459 ; NMR1: 3.98-4.07(1H, m), 4.83(2H, d, J=5.9Hz), 4.93-5.01(0.5H, m), 5.13-5.20(0.5H, m), 8.62(1H, s) Sal: 2HCl
227	Ex 3		F: 540 ; NMR1: 1.70-2.29 (7H,m), 3.50 (2H, d, J=11.1Hz), 4.86 (2H, d, J=5.8Hz), 8.64 (1H, s) Sal: 3HCl
228	Ex 3		F: 570 Sal: 2HCl
229	Ex 3		ESI: 586
230	Ex 5		F: 486 Sal: 2HCl
231	Ex 3		ESI: 620

(表 10 続き)

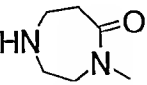
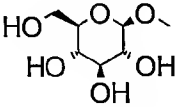
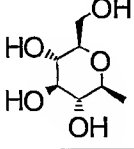
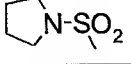
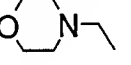
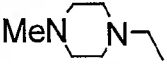
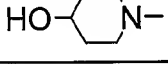
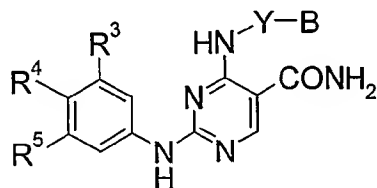
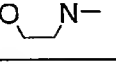
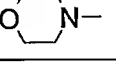
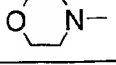
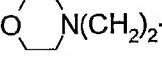
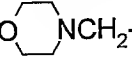
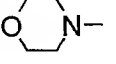
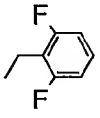
232	Ex 7		F: 486 ; NMR1: 2.94-2.96 (2H, br d), 4.03 (2H, br), 7.48-7.52 (1H, m), 8.60 (1H, s) Sal: 2HCl
233	Ex 14		F: 552 ; NMR1: 4.83(2H, d, J=5.8Hz), 5.25-5.30(1H, m), 8.53(1H, s)
234	Ex 14		F: 536
235	Pre 15		ESI: 507
236	Pre 15		ESI: 473
237	Pre 15		ESI: 486
238	Pre 15		ESI: 473

表 11



Ex	Syn	R ³	R ⁴	R ⁵	-Y-B	Dat
239	Ex 3	H		F	Bn	F: 423 ; NMR1: 4.69(2H, d, J=6.4Hz), 6.90(1H, t, J=9.3Hz), 8.55(1H, s)
240	Ex 3	H		F ₃ C	Bn	F: 473
241	Ex 3		H	H	Bn	F: 405
242	Ex 3		H	H	Bn	F: 433 ; NMR1: 2.41-2.45 (2H, m), 4.72(2H, d, J=5.9 Hz), 8.62(1H, s)
243	Ex 3		H	H	Bn	F: 419
244	Ex 3	H		F		F: 459 ; NMR1: 4.81(2H, d, J=5.4Hz), 6.95-7.00(1H, m), 8.55(1H, s)

(表 1 1 続き)

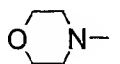
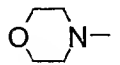

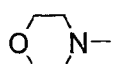
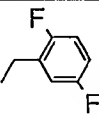
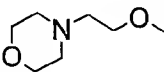
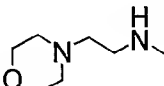
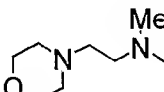
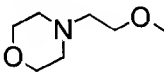
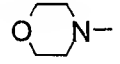
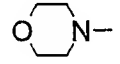
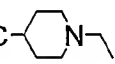
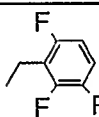
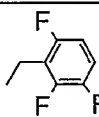
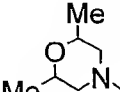
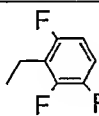
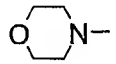
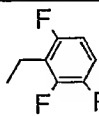
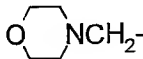
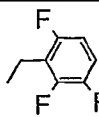
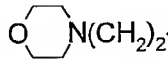
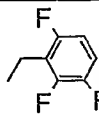
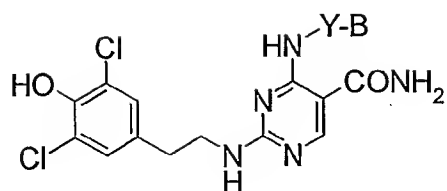
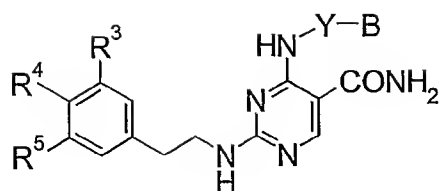
245	Ex 3	F		F	Bn	F: 441
246	Ex 3	F		H		F: 441 ; NMR1: 2.91-2.93(4H, m), 4.75(2H, d, J=5.8Hz), 8.57(1H, s,)
247	Ex 3	F		H		F: 459 ; NMR1: 4.72(2H, d, J= 6.1Hz), 6.86-6.90(1H, m), 8.57(1H, s)
248	Ex 3		H	H	Bn	F: 449 ; NMR1: 4.35-4.42(2H, m), 4.75(2H, d, J=6.4Hz), 8.69(1H, s) Sal: 2HCl
249	Ex 3		H	H	Bn	F: 448 ; NMR1: 3.37-3.47 (4H, m), 4.73(2H, d, J=5.8 Hz), 8.56(1H, s) Sal: 2HCl
250	Ex 3		H	H	Bn	F: 462 ; NMR1: 2.85(3H, s), 4.74(2H, d, J=5.8Hz), 8.64 (1H, s) Sal: 2HCl
251	Ex 3			H	Bn	F: 534 ; NMR1: 3.67-3.71 (4H, s), 4.72(2H, d, J=5.9Hz), 8.54(1H, s)
252	Ex 3	HOCH ₂ -		H	Bn	F: 435 ; NMR1: 4.53(2H, s), 4.71(2H, d, J=5.9Hz), 8.53 (1H, s)
253	Pre 15	EtO ₂ C- 	H	H		ESI: 543
254	Pre 15	Et ₂ NCH ₂ -	H	H		ESI: 459
255	Pre 15	HO ₂ C-		H		ESI: 531
256	Pre 15		H	H		ESI: 459
257	Pre 15	 CH ₂ -	H	H		ESI: 473
258	Ex 3	 N(CH ₂) ₂ -	H	H		F: 487 ; NMR1: 3.09-3.14(4H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 4.89 (2H, d, J=5.9Hz), 8.68(1H, s) Sal: 2HCl

表 1 2



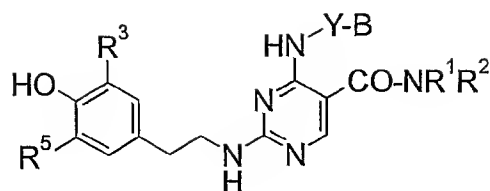
Pre	Syn	-Y-B	Dat	Pre	Syn	-Y-B	Dat
16	—	4-Me-cHex	F: 438	34	—		F: 426
17	—	cBu	F: 396	35	—	CH ₂ -tBu	F: 412
18	—	cPen	F: 410	36	—	(CH ₂) ₂ CHMe ₂	F: 412
19	—		F: 436	37	—		F: 457
20	—		F: 478	38	—		F: 458
21	—		F: 462	39	—		F: 462
22	—		F: 452	40	—		F: 476
23	—	cHep	F: 438	41	—		F: 472
24	—	cOct	F: 452	42	—	3-HO-Ph	F: 434
25	—	2Ad	F: 476	43	—	4-MeO-Ph	F: 448
26	—	CH ₂ -(2-Cl-Ph)	F: 466	44	—	CH ₂ -(2-F ₃ C-Ph)	F: 500
27	—	CH ₂ -(2-Br-Ph)	F: 510	45	—	CH ₂ -(2-MeO-Ph)	F: 462
28	—	CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	F: 468	94	Ex 1	cHex	F: 424
29	—	CH ₂ -(3-F-Ph)	F: 450	95	Pre 3	CH ₂ CHMe ₂	F: 398
30	—	CH ₂ -(3-Cl-Ph)	F: 466	96	Pre 3	CH(Me)Ph	F: 446
31	—	CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	F: 468	97	Pre 3		F: 436
32	—		F: 422	98	Pre 4		F: 462
33	—		F: 438				












表 1 3



Pre	Syn	R ³	R ⁴	R ⁵	-Y-B	Dat
1	Pre 1	Br	HO	H	3-Me-Ph	F: 443 ; NMR1:2.75(2H,t,J=7.3 Hz), 8.55(0.8H,s),8.61(0.2H,s),9.99(1H,s)
2	Pre 2	Cl	HO	H	3-Et-Ph	F: 412
58	—	Cl	HO	H	3Qui	F: 435
59	—	Cl	HO	H	2-Me-Ph	F: 398
60	—	Cl	HO	H	3-iPr-Ph	F: 426
61	—	Cl	HO	H	3-HOCH ₂ -Ph	F: 414
62	—	Cl	HO	H	3-MeS-Ph	F: 430
63	—	Cl	HO	H	4-Me-Ph	F: 398
64	—	Cl	HO	H	3,5-Me ₂ -Ph	F: 412
65	—	Cl	HO	H	3,5-Cl ₂ -Ph	F: 453
66	—	Cl	HO	H	3-Ac-Ph	F: 426
67	—	Cl	HO	H	4-F-3-Me-Ph	F: 416
68	—	Cl	HO	H	2,4-F ₂ -Ph	F: 420
69	—	Cl	HO	H	CH ₂ -(3-Me-Ph)	F: 412
99	Pre 1	Cl	HO	H	3-Me-Ph	F: 398 ; NMR1: 2.75(2H,t,J=6.9Hz), 8.55(0.7H,s),8.61(0.3H,s),9.91(1H,s)
100	Pre 1	H	AcNH	H	3-Me-Ph	F: 405
101	Pre 1	HO	H	H	3-Me-Ph	F: 364
102	Pre 1	H	MeSO ₂ NH	H	3-Me-Ph	F: 441
103	Pre 1	H	HCOHN	H	3-Me-Ph	F: 391
104	Pre 1	F	HO	H	3-Me-Ph	F: 382 ; NMR1:2.75(2H,t,J=7.3 Hz), 8.55(0.7H,s),8.61(0.3H,s),9.58(1H,s)
105	Pre 1	MeO	HO	H	3-Me-Ph	F: 394
106	Pre 1	Me	HO	H	3-Me-Ph	F: 378
107	Pre 1	MeO	HO	MeO	3-Me-Ph	F: 424
108	Pre 1	Cl	HO	Cl	3-Me-Ph	F: 432 ; NMR1:2.77(2H,t,J=7.3Hz), 8.55(0.7H,s),8.61(0.3H,s),9.88(1H,s)
109	Pre 1	Cl	HO	H		F: 428 ; NMR1: 5.12(1H, d, J=3.9 Hz), 8.54(0.7H, s), 8.61(0.3H, s), 9.90(1H, s)
110	Pre 2	Cl	HO	H	3-NC-Ph	F: 409
111	Pre 2	Cl	HO	H		F: 428
112	Ex 1	Cl	HO	H	cHex	F: 390

表 1 4



Pre	Syn	R ³	R ⁵	R ¹	R ²	-Y-B	Dat
4	Pre 4	H	H	(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	3-Me-Ph	F: 435
74	—	H	H	(CH ₂) ₃ -N  NMe	H	3-Me-Ph	F: 504
75	—	H	H	(CH ₂) ₃ -N  O	H	3-Me-Ph	F: 491
76	—	H	H	(CH ₂) ₂ OMe	H	3-Me-Ph	F: 422
77	—	H	H	(CH ₂) ₂ -N  Me	H	3-Me-Ph	F: 475
78	—	H	H	(CH ₂) ₃ NMe ₂	H	3-Me-Ph	F: 449
79	—	H	H	(CH ₂) ₃ OMe	H	3-Me-Ph	F: 436
80	—	H	H	(CH ₂) ₃ -N  Me	H	3-Me-Ph	F: 503
81	—	H	H	(CH ₂) ₃ -N 	H	3-Me-Ph	F: 472
82	—	H	H	OMe	H	3-Me-Ph	F: 394
83	—	H	H	(CH ₂) ₃ NMe ₂	H	3-Me-Ph	F: 463
84	—	H	H	(CH ₂) ₂ -N 	H	3-Me-Ph	F: 475
85	—	H	H	(CH ₂) ₂ -3Py	H	3-Me-Ph	F: 469
86	—	H	H	CH ₂ -3Py	H	3-Me-Ph	F: 455
87	—	H	H	(CH ₂) ₃ -N 	H	3-Me-Ph	F: 489
88	—	H	H	(CH ₂) ₂ -N 	H	3-Me-Ph	F: 461
89	—	H	H	CH ₂ - 	H	3-Me-Ph	F: 448
90	—	H	H	(CH ₂) ₃ -N 	H	3-Me-Ph	F: 475
91	—	H	H	CH ₂ -  Me	H	3-Me-Ph	F: 470
92	—	H	H	(CH ₂) ₂ SMe	H	3-Me-Ph	F: 438

(表 1 4 続き)


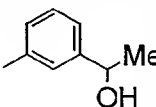

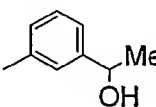
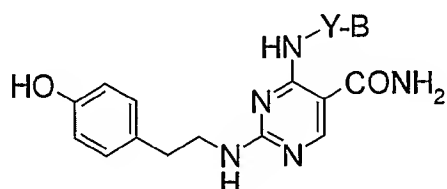
93	—	H	H	CH ₂ -2Py	H	3-Me-Ph	F: 455
113	Ex 2	H	H	Me	H	3-Me-Ph	F: 378
114	Ex 2	H	H	Me	Me	3-Me-Ph	F: 392
115	Ex 2	H	H	Et	H	3-Me-Ph	F: 392
116	Ex 2	H	H	ⁱ Pr	H	3-Me-Ph	F: 406
117	Ex 2	H	H	(CH ₂) ₂ -N 	H	3-Me-Ph	F: 477
118	Ex 2	H	H	(CH ₂) ₂ OH	H	3-Me-Ph	F: 408
119	Ex 2	Cl	H	Me	H	3-Me-Ph	F: 412
120	Pre 4	Cl	Cl	Me	H		F: 476 ; NMR1: 1.30(3H, d, J=6.3Hz), 2.76-2.80 (5H, m), 8.65(1H, s) Sal: HCl
121	Ex 2	Cl	Cl	(CH ₂) ₂ -N 	H	3-Me-Ph	F: 511 Sal: 2HCl
122	Pre 4	Cl	Cl	(CH ₂) ₂ OH	H		F: 506 Sal: HCl

表 1 5



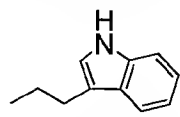
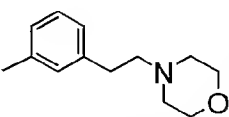
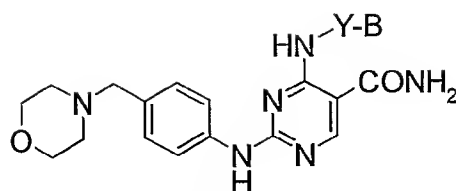
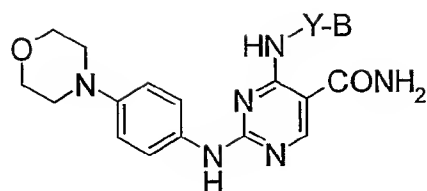
Pre	Syn	-Y-B	Dat	Pre	Syn	-Y-B	Dat
3	Pre 3	-cHex	F: 356	56	—	-CH ₂ -(3,5-F ₂ -Ph)	F: 400
46	—	-CH ₂ -(2,6-F ₂ -Ph)	F: 400	57	—	-CH ₂ -(2,3-Cl ₂ -Ph)	F: 433
47	—	-CH ₂ -(2-MeO-Ph)	F: 394	70	—	-(2-Me-Ph)	F: 364
48	—	-CH ₂ -tBu	F: 344	71	—	-(3-MeS-Ph)	F: 396
49	—	-(CH ₂) ₂ -CHMe ₂	F: 344	72	—	-(4-Me-Ph)	F: 364
50	—	-cPen	F: 342	73	—	-(3,5-Me ₂ -Ph)	F: 378
51	—	-CH ₂ -2Py	F: 365	123	Pre 3	-Ph	F: 350
52	—	-CH ₂ -(2-Cl-Ph)	F: 398	124	Pre 3	-Bn	F: 364
54	—		F: 417	125	Pre 3		F: 463 Sal: 2HCl
53	—	-CH ₂ -(3-Me-Ph)	F: 378	126	Pre 3	-CH ₂ -cHex	F: 370
55	—	-(CH ₂) ₂ -SEt	F: 362				

表 1 6



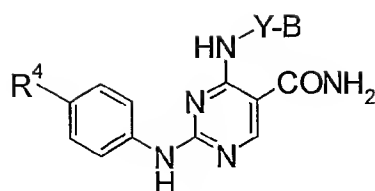
Pre	Syn	-Y-B	Dat	Pre	Syn	-Y-B	Dat
13	Pre 13	iPr	F: 371 ; NMR1: 3.00-3.03 (6H,d, J=6.8Hz), 3.55-3.57(4H, m), 8.50(1H, s)	143	Pre 14		F: 440
14	Pre 14	cPr	F: 369	144	Pre 14	CH ₂ -CH=CH ₂	F: 369
127	Pre 13	CH ₂ -iPr	F: 385	145	Pre 14	CH ₂ -C≡CH	F: 367
128	Pre 13	tBu	F: 385 Sal: 2HCl	146	Pre 14		F: 413
129	Ex 3	3-Me-Ph	F: 419 Sal: 2HCl	147	Pre 14		F: 401
130	Pre 14	cPen	F: 397	148	Pre 14	CH ₂ CF ₃	F: 411
131	Pre 14	cHex	F: 411	149	Pre 14	CH ₂ -cPr	F: 383
132	Pre 14	cHep	F: 425	150	Pre 14	(CH ₂) ₂ Ph	F: 433
133	Pre 14	cOct	F: 439	151	Pre 14	C(Me) ₂ Ph	F: 447
134	Pre 14		F: 423	152	Pre 14		F: 433
135	Pre 14		F: 427	153	Pre 14		F: 433
136	Pre 14		F: 427	154	Pre 14		F: 449
137	Pre 14		F: 502	155	Pre 14		F: 449
138	Pre 14		F: 488	156	Pre 14		F: 439
139	Pre 14		F: 488	157	Pre 14		F: 439
140	Pre 14		F: 459	158	Pre 14		F: 387
141	Pre 14	(CH ₂) ₂ OMe	F: 387	159	Pre 14		F: 387
142	Pre 14	CH ₂ -CN	F: 368				

表 1 7



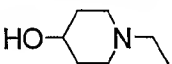
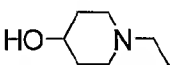
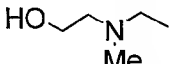
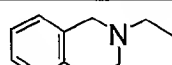
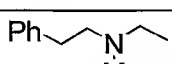
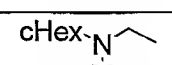
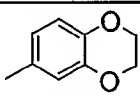
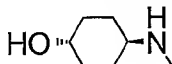
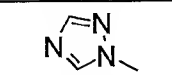
Pre	Syn	-Y-B	Dat
12	Pre 12	cHex	F: 397 ; NMR1: 1.95-1.98(2H, m), 3.02-3.04(4H, m), 8.47(1H, s)
160	Pre 13		F: 413
161	Pre 13		F: 475
162	Pre 13		F: 445 ; NMR1: 2.97-3.03(m, 4H), 5.36-5.44(m, 1H), 8.56(s, 1H)
163	Pre 13		F: 431 ; NMR1: 2.96-3.06(m, 4H), 5.60-5.70(m, 1H), 8.54(s, 1H)
164	Pre 13	C(Me) ₂ -Ph	F: 433 ; NMR1: 1.67(6H, s), 2.94-3.02(4H, m), 8.49 (1H, s)
165	Pre 13	CH(Me)-(2-F-Ph)	F: 437 ; NMR1: 8.52 (1H,s), 3.73-3.76 (4H, m), 1.49 (3H, d, J=6.9Hz)
166	Pre 13	CH(2-F-Ph)-CH ₂ OH	F: 453 ; NMR1: 5.13-5.16(1H, m), 6.78(2H, d, J=9.3Hz), 8.51(1H,s)
167	Ex 3	3-Me-Ph	F: 405 Sal: HCl
168	Ex 3	3-F ₃ C-Ph	F: 459
169	Ex 3	CH ₂ CF ₃	F: 397
170	Ex 3		F: 435
171	Ex 3		F: 419
172	Pre 13	CH(Me)-(2-F-Ph)	F: 437; NMR1: 1.49(3H, d, J=6.9Hz), 6.79(2H, d, J=9.1Hz), 8.52(1H,s)
173	Pre 13	(CH ₂) ₂ -Ph	F: 419 ; NMR1: 3.62-3.70(2H, m), 3.72-3.76(4H, m), 8.48(1H, s)

表 18



Pre	Syn	R ⁴	-Y-B	Dat
5	Pre 5	AcNHCH ₂	3-Me-Ph	F: 391
6	Pre 6	H ₂ NCONHCH ₂	3-Me-Ph	F: 392
7	Pre 7	MeNHCH ₂	3-Me-Ph	F: 363
8	Pre 8		3-Me-Ph	F: 462 Sal: 3HCl
9	Pre 9	Me ₂ NCH ₂	3-Me-Ph	F: 377 Sal: 2HCl
10	Pre 10	HO(CH ₂) ₂	3-Me-Ph	F: 364
11	Pre 11	MeO	Bn	F: 350
15	Pre 15	H	Bn	F: 320
174	Pre 4	HO(CH ₂) ₂		F: 394
175	Pre 4	HO(CH ₂) ₂		F: 389
176	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	3,5-F ₂ -Ph	F: 386
177	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	2,5-F ₂ -Ph	F: 386 ; NMR1: 2.70(2H, t, J=7.3Hz), 6.84-6.90(1H, m), 8.77(1H, s)
178	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	2,6-F ₂ -Ph	F: 386
179	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	3,4-F ₂ -Ph	F: 386
180	Pre 4	HO(CH ₂) ₂	2,4-F ₂ -Ph	F: 386 ; NMR1: 2.68(2H, t, J=7.3Hz), 7.03-7.07(1H, m), 8.72(1H, s)
181	Pre 5	MeSO ₂ NHCH ₂	3-Me-Ph	F: 427
182	Pre 8		3-Me-Ph	F: 393 Sal: 2HCl
183	Pre 8		3-Me-Ph	F: 363 ; NMR1: 1.52 (3H, d, J=6.8Hz), 2.32(3H, s), 8.86(1H, s) Sal: 2HCl
184	Pre 10	HOCH ₂	3-Me-Ph	F: 350
185	Pre 10	HO	3-Me-Ph	F: 336
186	Pre 10	4-OH-Ph	3-Me-Ph	F: 412
187	Pre 10	Et	3-Me-Ph	F: 348
188	Ex 3	Et ₂ NCO	3-Me-Ph	F: 419 Sal: HCl
189	Ex 3	Me ₂ NCH ₂	Bn	F: 377

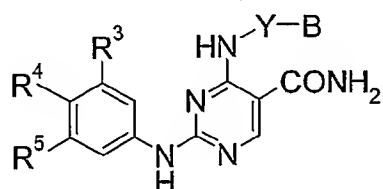
(表 18 続き)

190	Ex 3	HO(CH ₂) ₂	Bn	F: 364 Sal: HCl
191	Ex 3	HO- 	3-Me-Ph	F: 433 Sal: 2HCl
192	Ex 3	HO- 	3-NC-Ph	F: 444
193	Ex 3	HO- 	Bn	F: 407 Sal: 2HCl
194	Ex 3		Bn	F: 465
195	Ex 3	Ph- 	Bn	F: 467
196	Ex 3	cHex- 	Bn	F: 445 Sal: 2HCl
197	Ex 3	(HOCH ₂) ₂ CH	Bn	F: 394
198	Ex 3	HO(CH ₂) ₃	Bn	F: 378
199	Ex 3	HO(CH ₂) ₂	3-Et-Ph	F: 378
200	Ex 3	HOC(CF ₃) ₂	Bn	F: 486 Sal: HCl
201	Ex 3	HO(CH ₂) ₂	3-NC-Ph	F: 375
202	Ex 3	HO(CH ₂) ₂	3-F ₃ C-Ph	F: 418
203	Ex 3	HO(CH ₂) ₂		F: 408
204	Ex 3	HOCH ₂ CMe ₂	3-Me-Ph	F: 392; NMR1: 1.22(6H, s), 2.30(3H, s), 8.70(1H, s)
205	Ex 3	MeO(CH ₂) ₂	3-Me-Ph	F: 378
206	Ex 3	HOCH ₂ C(Me) ₂	Bn	F: 392; NMR1: 1.19(6H, s), 4.69(2H, d, J=5.8Hz), 8.54(1H, s)
207	Ex 3	HO- 	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	F: 487; NMR1: 4.04-4.12(1H, m), 4.52(1H, d, J=4.4Hz), 4.81(2H, d, J=5.9Hz), 8.48(1H, s)
208	Pre 15	Me ₂ N	Bn	F: 363
209	Pre 15	Et ₂ N	Bn	F: 391
210	Pre 15	MeS	Bn	F: 366
211	Pre 15	AcHN	Bn	F: 377
212	Pre 15	EtO ₂ CCH ₂	Bn	F: 406
213	Pre 15	NCCH ₂	Bn	F: 359
214	Pre 15		Bn	F: 387
215	Pre 15	HO	Bn	F: 336
216	Pre 15	MeSO ₂	Bn	F: 398
217	Pre 15	Ac	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 416
218	Pre 15	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 446

(表 1 8 続き)

219	Pre 15		CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 497
220	Pre 15		CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 458
221	Pre 15	Ph-HN-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 465
222	Pre 15		CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 459
223	Pre 15	BnO-CONH-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 537
224	Pre 15		CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 454
225	Pre 15	AcN(Me)-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 445
226	Pre 15	EtO-	CH ₂ -(2,3,6-F ₃ -Ph)	ESI: 418

表 1 9



Pre	Syn	R ³	R ⁴	R ⁵	-Y-B	Dat
227	Ex 3		H	H	3-Me-Ph	F: 433
228	Ex 3		H	H	3-Me-Ph	F: 405
229	Ex 3	H	HO(CH ₂) ₂	F	Bn	F: 382
230	Ex 3	H		MeO	Bn	F: 417
231	Ex 3	F		H		F: 437 ; NMR1: 1.50(3H, d, J=6.9Hz), 2.93-2.95(4H, m), 8.54(1H, s)
232	Ex 3	F		H		F: 453 ; NMR1: 2.93-2.95(4H, m), 5.07-5.09(1H, m), 8.53(1H, s)
233	Pre 15	MeO	H	H	Bn	F: 350
234	Pre 15	Ac	H	H	Bn	F: 362
235	Pre 15	HO	H	H	Bn	F: 336
236	Pre 15	HOCH ₂	H	H	Bn	F: 350
237	Pre 15	MeS	H	H	Bn	F: 366
238	Pre 15	MeO	MeO	H	Bn	F: 380
239	Pre 15	Cl	HO	H	Bn	F: 370

(表 19 続き)

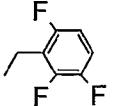
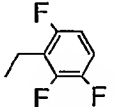
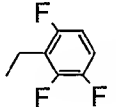
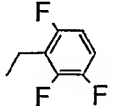
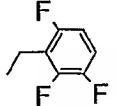
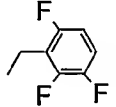
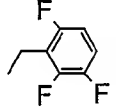
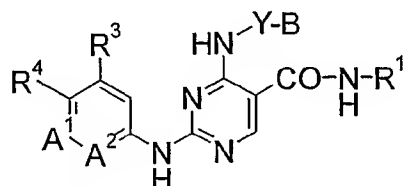
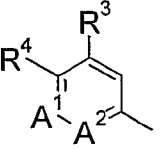
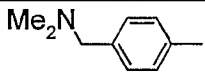
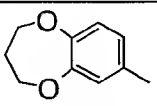
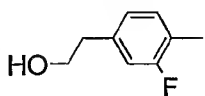
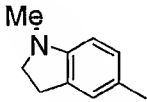
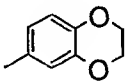
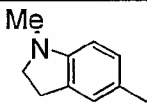
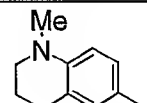
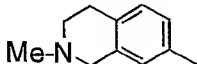
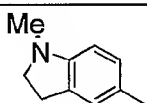
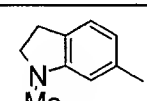
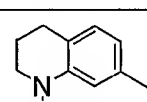
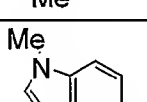
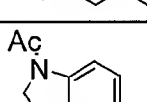
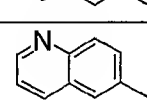
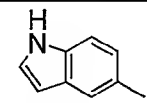
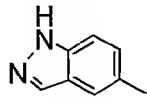
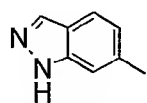
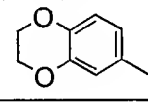
240	Pre 15	Et ₂ NCH ₂ -	HO-	H		ESI: 475
241	Pre 15	Cl	MeO-	H		ESI: 438
242	Pre 15	BuNH-SO ₂ -	H	H		ESI: 509
243	Pre 15	F	MeO-	H		ESI: 422
244	Pre 15	HO-CH(Me)-	H	H		ESI: 418
245	Pre 15	BnOCONH-	H	H		ESI: 537
246	Pre 15	HOH ₂ C-	HO-	H		ESI: 420

表 20



Pre	Syn	R ¹		-Y-B	Dat
247	Pre 9	Me		3-Me-Ph	F: 391
248	Pre 11	H		Bn	F: 392
249	Ex 3	H		Bn	F: 382

(表 20 続き)

250	Ex 3	H			FN: 417
251	Ex 3	H		CH ₂ -(2-F-Ph)	FN: 393 ; NMR1: 2.64(3H, s), 4.71(2H, d, J=6.4Hz), 8.50(1H, s)
252	Ex 3	H		Bn	F: 389
253	Ex 3	H		Bn	F: 389 ; NMR1: 2.28(3H, s), 4.70(2H, d, J=6.3Hz), 8.55(1H, s)
254	Ex 3	H		Bn	F: 375 ; NMR1: 3.14-3.18(2H, m), 4.66(2H, d, J=5.9Hz), 8.49(1H, s)
255	Ex 3	H		Bn	F: 375
256	Ex 3	H		Bn	F: 389
257	Ex 3	H		Bn	F: 373
258	Ex 3	H		Bn	F: 403 ; NMR1: 2.11(3H, s), 4.69(2H, d, J=5.9Hz), 8.55(1H, s)
259	Pre 15	H		Bn	F: 371
260	Pre 15	H		Bn	F: 359
261	Pre 15	H		Bn	F: 360
262	Pre 15	H		Bn	F: 360
263	Pre 15	H		Bn	F: 378

(表 20 続き)

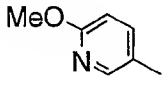
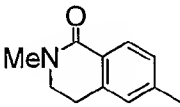
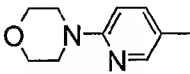
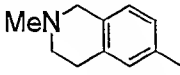
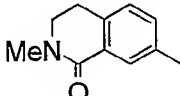
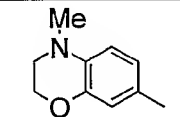
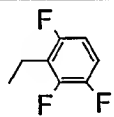
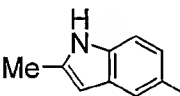
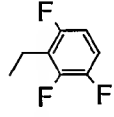
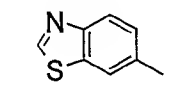
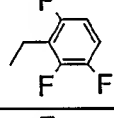
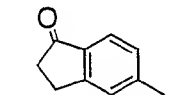
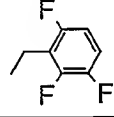
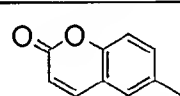
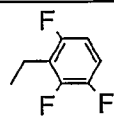
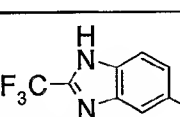
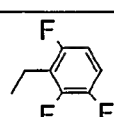
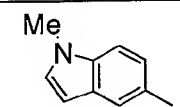
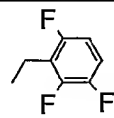
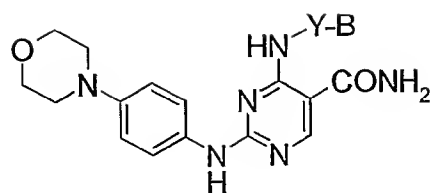
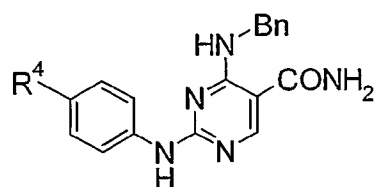
264	Pre 15	H		Bn	F: 351
265	Ex 3	H		Bn	F: 403 ; NMR1: 2.99(3H, s), 4.76 (2H, d, J=5.8Hz), 8.63(1H, s) Sal: 2HCl
266	Ex 3	H		Bn	F: 406 Sal: 2HCl
267	Ex 3	H		Bn	F: 389 ; NMR1: 2.97(3H, s), 4.73 (2H, d, J=5.9Hz), 8.63(1H, s) Sal: 2HCl
268	Ex 3	H		Bn	F: 403 Sal: HCl
269	Ex 3	H			F: 445 ; NMR1: 2.84(3H, s), 4.86 (2H, d, J=5.9Hz), 8.59(1H, s) Sal: HCl
270	Pre 15	H			ESI: 427
271	Pre 15	H			ESI: 431
272	Pre 15	H			ESI: 428
273	Pre 15	H			ESI: 442
274	Pre 15	H			ESI: 482
275	Pre 15	H			ESI: 427

表 2 1



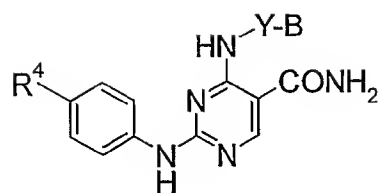
Cmpd	-Y-B	Cmpd	-Y-B	Cmpd	-Y-B
1		4		7	
2		5		8	
3		6		9	

表 2 2



Cmpd	R ⁴	Cmpd	R ⁴	Cmpd	R ⁴
10		15		20	
11		16		21	
12		17		22	
13		18		23	
14		19		24	

表 2 3



Cmpd	R ⁴	Y-B	Cmpd	R ⁴	Y-B
25			35		
26			36		
27			37		
28			38		
29			39		
30			40		
31			41		
32			42		
33			43		
34			44		

(表 2 3 続き)

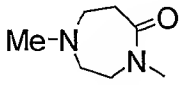
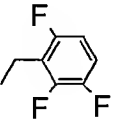
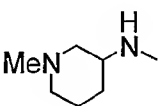
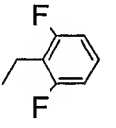
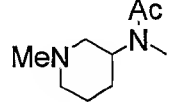
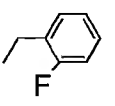
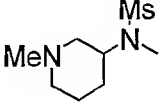
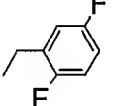
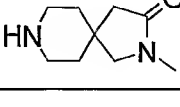
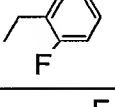
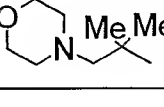
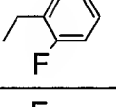
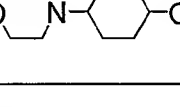
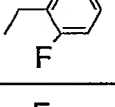
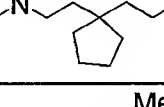
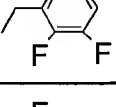
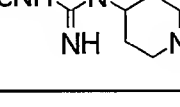
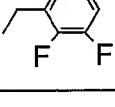
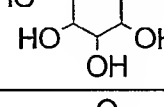
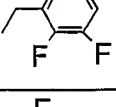
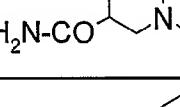
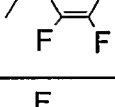
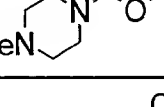
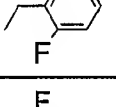
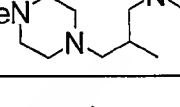
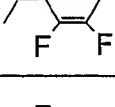
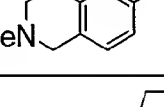
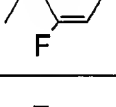
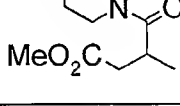
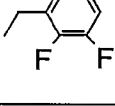
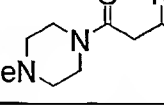
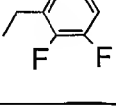
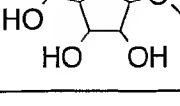
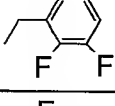
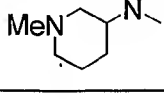
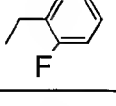
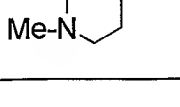
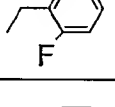
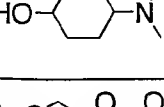
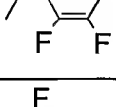
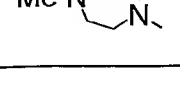
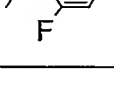
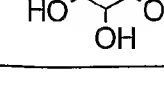
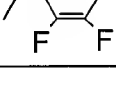
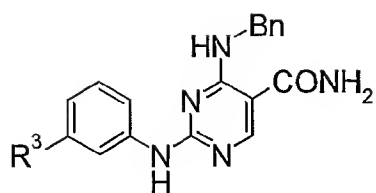
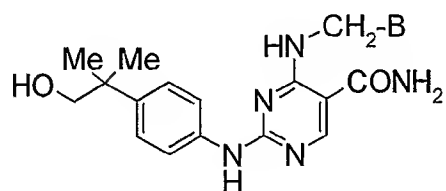
45			56		
46			57		
47			58		
48			59		
49			60		
50			61		
51			62		
52			63		
53			64		
54			65		
55			66		

表 2 4



Cmpd	R ³	Cmpd	R ³	Cmpd	R ³
67		68		69	
70		71		72	

表 2 5



Cmpd	B
73	2-F-Ph
74	2,5-F ₂ -Ph
75	3,5-F ₂ -Ph
76	2,6-F ₂ -Ph

実施例 2 5 9 STAT6 依存的レポーター活性測定

1) STAT6 反応性レポータープラスミドの構築

STAT6 レポータープラスミド pGL2-CI は以下の方法で調製した。germline ϵ プロモーター配列中にある C/EBP 結合配列及び IL-4 反応性配列をタンデムに含む合成 DNA (配列番号 1 及び 2) をアニールし、pGL2-Basic ベクター (Promega 社) の XhoI 及び BglII 部位へ挿入した。さらに adenovirus major late プロモーター上に存在する TATA box 配列 DNA (配列番号 3 及び 4) を合成、アニールし、同ベクターの BglII 及び HindIII 部位へ挿入した。更に構築した pGL2-CI の BamHI 部位へ、pUCSV-BSD (フナコシ社) の blasticidin 耐性遺伝子を挿入した pGL2-CI/bs を構築した。

2) STAT6 レポーター細胞の構築

ヒト IL-4 反応性細胞の FW4 細胞 (Mol. Cell. Biol. 14: 5433-5440) に pGV-CI/bs をエレクトロポレーション法 (320V, 960 μ F / 0.4 cm cuvettes (日本バイオラッド社)) により遺伝子導入し、40 時間後より 6 μ g/ml の blasticidin (フナコシ社) を加え耐性細胞を選択した。レポータープラスミドが恒常的に導入されたかどうかは IL-4 刺激により誘導されるルシフェラーゼの検出により行なった。以上の操作により STAT6 レポーター細胞 CI/FW4 を構築した。

3) CI/FW4 細胞を用いた STAT6 レポーターアッセイ

CI/FW4 細胞 (1×10^4 cells / 0.1 ml) を白色 96 well プレート (Nunc 社) にて 10 ng/ml のヒト IL-4 (Genzyme Techne 社) 刺激を行なった。化合物評価の場合は細胞を 96 well プレートへ蒔く前に化合物希釈液を well 内へ加えた。また、化合物の希釈は 10% FBS を含む RPMI1640 を使用し、化合物を溶解してある DMSO の最終濃度が 0.1% 以下になるように希釈した。IL-4 刺激 16 時間後に 50 μ l の細胞溶解緩衝液 (10 mM Tris-HCl pH7.8、0.5 mM MgCl₂、10 mM dithiothreitol 及び 0.1% (v/v) Triton X-100) を添加し、1 分間攪拌した。更にルシフェラーゼ基質溶液 (10 mM Tris-HCl pH7.8、5 mM luciferin、2 mM coenzyme A、2 mM ATP、0.5 mM MgCl₂ 及び 2 mM Mg(OH)₂) 50 μ l を添加し、1 分間攪拌後に ML3000 luminometer (Dynatech Laboratories, Inc. 社) を用いてルシフェラーゼ活性を測定した。化合物の代わりに DMSO を添加した時の ML3000 での測定値の発光強度 (Relative Light Unit : RLU) を 100%、IL-4 を刺激しない場合の RLU を 0% とし、試験化合物の阻害活性を評価した。

結果を下記表 2 6 に示す。Ex は実施例化合物番号を、Pre は製造例化合物番号を、

Inh は試験化合物が $1\ \mu\text{M}$ 及び $0.1\ \mu\text{M}$ のときの阻害率を、NT は未実施をそれぞれ示す。また、ref 1 及び ref 2 は WO99/31073 号公報に最も好ましい化合物として開示の化合物であり、ref 1 は実施例 15 に記載の化合物 (2-(2-アミノエチルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド) を、ref 2 は実施例 35 に記載の化合物 (2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド) をそれぞれ示す。

表 26

Ex	Inh (%)		Ex	Inh (%)		Pre	Inh (%)	
	$1\ \mu\text{M}$	$0.1\ \mu\text{M}$		$1\ \mu\text{M}$	$0.1\ \mu\text{M}$		$1\ \mu\text{M}$	$0.1\ \mu\text{M}$
1	100	89	148	100	94	1	100	67
2	96	48	180	100	91	9	91	33
3	100	100	189	100	100	12	100	91
35	100	95	190	100	100	127	100	60
37	100	100	191	100	100	178	100	69
38	100	100	192	100	100	253	100	94
39	100	100	193	100	100	269	100	96
62	100	99	201	100	100			
63	100	100	209	100	100			
64	100	100	233	100	25			
125	100	100	244	100	97	ref 1	19	NT
127	100	96	258	100	98	ref 2	0	NT
128	100	94						

また、以下に示す実施例及び製造例化合物も上記表 26 に示す化合物と同様、良好な活性を示した：実施例 16、43、48、58、60、72、84、96、98、117、239 及び 249、並びに製造例 99、109、204 及び 265。

実施例 260 STAT6 チロシンリン酸化の測定

H292 細胞 (ATCC) (5×10^5 cells/0.5 ml) を 12 well プレート (IWAKI 社) に播種し、一晚培養後に $10\ \text{ng/ml}$ のヒト IL-4 (Genzyme Technce 社) 刺激を行なった。化合物評価の場合は IL-4 刺激 20 分前に化合物希釈液を well 内へ加えた。また、化合物の希釈は 10% FBS を含む RPMI1640 を使用し、化合物を溶解してある DMSO の最終濃度が 0.1% 以下になるように希釈した。IL-4 刺激 20 分後に氷冷した生理的リン酸緩衝液で 3 回洗浄した。洗浄後、細胞溶解液 (TNE buffer : $10\ \text{mM}$ Tris-HCl pH7.8、1% NP-40、

0.15 M NaCl、1 mM EDTA、10 μ g/ml aprotinin、1 mM NaF 及び 1 mM Na₃VO₄) 100 μ l/well を加えた。細胞溶解液を回収し、15 μ l を SDS 電気泳動及び抗チロシンリン酸化 STAT6 抗体 (Cell Signaling 社) によるウエスタンブロットに供した。IL-4 刺激依存的に検出される 110kDa 付近のチロシンリン酸化バンドが消失するか否かを判定した。また、同じ転写膜を用いて抗 STAT6 抗体 (SantaCruz 社) を用いたウエスタンブロットにより、STAT6 蛋白が均一に転写されていることを確認した。

上記試験の結果、本発明化合物によりチロシンリン酸化が阻害されることが確認された。例えば、実施例 3、37、35、60、72、84、96、98、148、189、190、191、192、193、201、209、249 及び製造例 99、265、269 の化合物は 1 μ M で完全に阻害した。

実施例 261 Th2 分化測定

C57BL/6 マウス (日本チャールズリバー社) 脾臓細胞からナイロンウール (和光純薬社) 接着性の細胞を除き T 細胞を調製した。あらかじめ抗 CD3 ϵ 抗体 (10 μ g/ml) (Sederlane 社) を固定化した 96well プレートを用いて抗 CD28 抗体 (1 μ g/ml) (Pharmingen 社)、IL-2 (10 ng/ml) (Peprotech 社) 及び IL-4 (10 ng/ml) (Peprotech 社) 刺激下に T 細胞 (2×10^5 cells/0.2 ml) を播種した。2 日間培養後、細胞懸濁全量を IL-2 (10 ng/ml) 及び IL-4 (10 ng/ml) を含む培地で 2 ml に希釈した。さらに 3 日間の培養を行い分化を誘導した。細胞濃度を計数し、 1×10^6 cells/ml に調製した分化後の細胞を IL-4 産生誘導のために抗 CD3 ϵ 抗体を固定化した 96 well プレートへ播いた。24 時間刺激後の上清を回収し、ELISA 法により IL-4 産生量を定量した。ELISA に使用した抗体は Pharmingen 社より購入した。また、ビオチン化抗体の検出には HRPO 標識ストレプトアビジン (Amersham Pharmacia 社) を使用し、HRPO 発色にはペルオキシダーゼ発色試薬 (住友ベークライト社) を使用した。化合物評価の場合は T 細胞添加前に化合物希釈液を well 内へ加え、さらに 2 日後の希釈時点においても初期濃度と等しい化合物を添加した。また、化合物の希釈は 10% FBS を含む RPMI1640 を使用し、化合物を溶解してある DMSO の最終濃度が 0.1% 以下になるように希釈した。化合物の代わりに DMSO を添加した時の IL-4 産生量を 100% とし、抗 CD28 抗体及び IL-4 を添加しない場合の IL-4 産生量を 0% とし、試験化合物の阻害活性を評価した。試験化合物 10 nM 濃度における阻害率を下記表 27 に示す。

表 27

Ex	Inh (%)	Ex	Inh (%)	Pre	Inh (%)
1	88	48	92	99	85
3	98	60	99		
16	82	63	96		
35	94	64	93	ref 1	0
37	93	117	85	ref 2	0

実施例 2 6 2 マウス喘息モデルでの評価

雌性 Balb/c マウスに ovalbumin (OA) 及びアジュバントである水酸化アルミニウムゲル(Alum)を 2 回腹腔内投与することにより能動感作した。初回感作より 12 日後に OA を吸入暴露し、暴露後 72 時間後に、マウスを放血致死させた後、肺胞洗浄を行った。被験化合物及びコントロールとして 0.5%メチルセルロースを OA 暴露前から肺胞洗浄前まで 3 日間経口投与した。肺胞洗浄液中の総白血球数を測定した後、細胞塗末標本を染色し、形態的特徴から好酸球の存在比率を算出した。総白血球数および各細胞存在比率より、好酸球数の総数を算出した。その結果、実施例 3 の化合物の塩酸塩は 1 mg/kg 経口投与で抗原誘発好酸球浸潤を約 60%抑制した。

実施例 2 6 3 SO₂ ガス誘発肺胞内好中球浸潤モデルマウス喘息モデルでの評価

雄性 C57BL/6 マウスに SO₂ ガス(600 ppm)を 3 時間暴露し、暴露終了 48 時間後にマウスを放血致死させた後、肺胞洗浄を行った。肺胞洗浄液中の総白血球数を測定した後、細胞塗末標本を染色し、形態的特徴から好中球の存在比率を算出した。総白血球数および各細胞存在比率より、好中球数を算出した。被験化合物又はコントロールとしての 0.5%メチルセルロースは、暴露直前又は暴露終了直後から肺胞洗浄前まで 2 日間経口投与した。その結果、実施例 3 の化合物の塩酸塩は 10 mg/kg 経口投与で、好中球浸潤を約 70%抑制した。

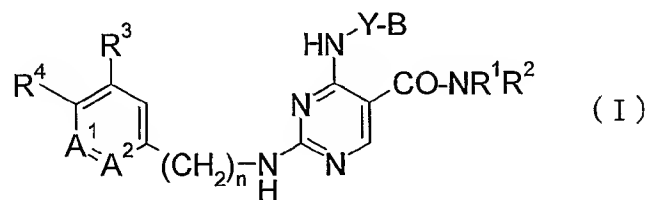
実施例 2 6 4 タバコ及びオゾン誘発肺胞内好中球浸潤モデルでの評価

雄性 B6C3F1 マウスに 3%タバコ煙を 1 日 3 時間、1 日目から 3 日目まで 3 日間連続暴露した。4 日目に 0.5 ppm オゾンを 6 時間暴露し、5 日目にマウスを放血致死させた後、肺放洗浄を行った。肺胞洗浄液中の総白血球数を測定した後、細胞塗末標本を染色し、形態的特徴から好中球の存在比率を算出した。総白血球数および各細胞存在比率より、好中球数を算出した。被験化合物又はコントロールとしての 0.5%メチルセルロースは、タバコ暴露直前又は暴露終了後及びオゾン暴露前に投与した。

本発明の有効成分として有用な化合物は、上記実施例 2 5 9 ～ 2 6 1 の結果より、良好な STAT6 の活性化阻害活性及び Th2 分化阻害活性を有し、更に実施例 2 6 2 ～ 2 6 4 の結果より、喘息又は COPD 等 STAT6 が関与する呼吸器疾患等の予防・治療薬として有用である事が明らかである。

請求の範囲

1. 一般式 (I) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩と製薬学的に許容される担体とからなる STAT6 の活性化阻害剤。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A^1 : CR^5 又は N、

R^5 : -H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、

A^2 : CR^6 又は N、

R^6 : -H、-ハロゲン、

R^3 : $-R^0$ 、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、 $-OR^0$ 、-S-低級アルキル、
-CO-低級アルキル、 $-CO_2$ -低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-ヘテロ環、-O-ヘ
テロ環、 $-N(R^0)$ -ヘテロ環、-低級アルキレン-ヘテロ環、-O-低級アルキレン-ヘテロ
環、-S-低級アルキレン-ヘテロ環、-SO-低級アルキレン-ヘテロ環、 $-SO_2$ -低級アル
キレン-ヘテロ環、 $-N(R^0)$ -低級アルキレン-ヘテロ環、-低級アルキレン-CO-ヘテロ
環、-低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、 $-SO_2-N(R^0)$ -低級アルキル又は-低級アルキレン-
 $N(R^0)$ - CO_2 -低級アルキレン-フェニル、

R^0 : 同一又は互いに異なって、H 又は低級アルキル、

n : 0 又は 2、

R^4 : (i) $n=2$ のとき、 $-R^0$ 、-ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-OR^0$ 、 $-N(R^0)$ -
CHO、 $-N(R^0)$ -CO-低級アルキル又は $-N(R^0)$ - SO_2 -低級アルキル、

(ii) $n=0$ のとき、-H、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OH、-NH-CHO、
 $-CON(R^0)_2$ 、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH₂、-
低級アルキレン-NHCONH₂、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級
アルキル、-低級アルキレン-CN 又は-CH(低級アルキレン-OH)₂、或いは式- X^a-R^{4a}
で示される基、

X^a : 単結合、-O-、-CO-、-S-、 $-SO_2$ -、 $-N(R^0)$ -、 $-N(R^0)CO$ -、 $-N(R^0)SO_2$ -、-低級アル

キレン-O-、-低級アルキレン-N(R⁰)-、-低級アルキレン-N(R⁰)CO-、-低級アルキレン-N(R⁰)SO₂-、-低級アルキレン-N(R⁰)CO₂-、-N(CO-R⁰)-、-N(SO₂-低級アルキル)-、-CON(R⁰)-、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級アルケニレン-CON(R⁰)-、-低級アルケニレン-CO₂-、-O-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-N(R⁰)-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-CO-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-CON(R⁰)-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-又は-N(R⁰)CO-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、

k 及び m：同一又は互いに異なって、0、1、2、3 又は 4、

R^{4a}：低級アルキル、フェニル、ヘテロ環、シクロアルキル、低級アルキレン-フェニル、低級アルキレン-ヘテロ環、低級アルキレン-OH、低級アルケニル、低級アルケニレン-フェニル又は低級アルケニレン-ヘテロ環、

ここに、R³ 及び R^{4a} におけるヘテロ環は、1～5 個の、低級アルキル、ハロゲン、-OR⁰、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-SO₂-低級アルキル、低級アルキレン-OR⁰、-N(R⁰)₂、-CO₂R⁰、-CON(R⁰)₂、-CN、-CHO、-SO₂N(R⁰)₂、-N(R⁰)-SO₂-低級アルキル、-N(R⁰)-CO-N(R⁰)₂、-N(R⁰)-CO₂-低級アルキル、-N(R⁰)-CO₂-シクロアルキル、-NH-C(=NH)-NH-低級アルキル、-NH-C(=N-CN)-NH-低級アルキル、ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-NH-C(=NH)-NH₂、-O-フェニル、-CO-フェニル、-N(R⁰)-CO-低級アルキル、-N(R⁰)-CO-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-低級アルキレン-N(R⁰)-CO-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-CO-N(R⁰)-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-CO-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-CO-低級アルキレン-CO₂R⁰、-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-低級アルキレン-CO₂R⁰、-低級アルキレン-CO-N(R⁰)₂、-低級アルキレン-N(R⁰)-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R⁰)-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R⁰)-SO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、=N-O-R⁰ 又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、1～5 個の、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又は N(R⁰)₂ で置換されていてもよい、

また、R³、R⁴、R^{4a} 及 X^a における低級アルキレンは、1～5 個の、-OR⁰、-CO₂R⁰、-CON(R⁰)₂、-N(R⁰)₂、-N(R⁰)COR⁰ 又はヘテロ環で置換されていてもよい、

或いは、 R^3 及び R^4 が一体となって、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 、 $^*-(CH_2)_3-N(R^7)-$ 、 $^*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $^*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $^*-(CH_2)_2-N(R^7)-C(O)-$ 、 $^*-N(R^7)-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N(R^7)-$ 、 $^*-N=CH-CH=CH-$ 、 $^*-CH=N-CH=CH-$ 、 $^*-CH=CH-N=CH-$ 、 $^*-CH=CH-CH=N-$ 、 $^*-N=CH-CH=N-$ 、 $^*-CH=N-N=CH-$ 、 $^*-N(R^7)-N=CH-$ 、 $^*-CH=N-N(R^7)-$ 、 $^*-O-CH_2-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_3-O-$ 、 $^*-O-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $^*-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $^*-CH=CH-C(O)-O-$ 又は $^*-N=C(CF_3)-NH-$ 、

ここに、*は R^3 で示す位置への結合を示す、

R^7 : -H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル

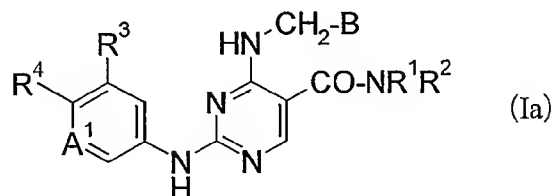
B : H、低級アルケニル、低級アルキニル、ハロゲンで置換された低級アルキル、CN、S-低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいシクロアルキル、又は置換基を有していてもよいヘテロ環、

Y : 単結合 ; あるいは、ハロゲン、OH、O-低級アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -低級アルキル及び $-N$ (低級アルキル) $_2$ から選択される 1 ~ 5 個の基で置換されていてもよい低級アルキレン、

R^1 及び R^2 : 同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又は O-低級アルキル。))

2. Th2 細胞の分化抑制剤である請求の範囲 1 記載の STAT6 の活性化阻害剤。

3. 一般式 (Ia) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A^1 : CR^5 又は N、

R^5 : -H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、

R^3 : $-R^0$ 、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-ハロゲン、 $-OR^0$ 、-S-低級アルキル、-CO-低級アルキル、 $-CO_2$ -低級アルキル、-低級アルキレン-OH、-飽和ヘテロ環、 $-X^b$ -ヘテロアリール、 $-X^b$ -飽和ヘテロ環、 $-X^b$ -ヘテロアリール、-低級アルキレン- $N(R^0)_2$ 、 $-SO_2-N(R^0)$ -低級アルキル又は-低級アルキレン- $N(R^0)-CO_2$ -低級アルキレン-

フェニル、

X^b : -低級アルキレン-, -O-低級アルキレン-, -S-低級アルキレン-, -SO-低級アルキレン-, -SO₂-低級アルキレン-, -N(R⁰)-低級アルキレン-又は-低級アルキレン-CO-,

R⁰: 同一又は互いに異なって、H 又は低級アルキル、

R⁴: -X^a-飽和ヘテロ環、-低級アルキレン-飽和ヘテロ環、又は-低級アルケニレン-飽和ヘテロ環、

X^a: 単結合、-O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -N(R⁰)-, -N(R⁰)CO-, -N(R⁰)SO₂-, -低級アルキレン-O-, -低級アルキレン-N(R⁰)-, -低級アルキレン-N(R⁰)CO-又は-低級アルキレン-N(R⁰)SO₂-, -低級アルキレン-N(R⁰)CO₂-, -N(CO-R⁰)-, -N(SO₂-低級アルキル)-, -CON(R⁰)-, -低級アルキレン-O-CO-, -低級アルケニレン-CO-, -低級アルケニレン-CON(R⁰)-, -低級アルケニレン-CO₂-, -O-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-, -N(R⁰)-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-, -CO-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-, -CON(R⁰)-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-又は-N(R⁰)CO-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-,

k 及び m: 同一又は互いに異なって、0、1、2、3 又は 4、

ここに、R³ 及び R⁴ における飽和ヘテロ環は、1～5 個の、低級アルキル、ハロゲン、-OR⁰、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-SO₂-低級アルキル、低級アルキレン-OR⁰、-N(R⁰)₂、-CO₂R⁰、-CON(R⁰)₂、CN、CHO、-SO₂N(R⁰)₂、-N(R⁰)-SO₂-低級アルキル、-N(R⁰)-CO-N(R⁰)₂、-N(R⁰)-CO₂-低級アルキル、-N(R⁰)-CO₂-シクロアルキル、-NH-C(=NH)-NH-低級アルキル、-NH-C(=N-CN)-NH-低級アルキル、飽和ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、ヘテロアリアル、-低級アルキレン-NH-C(=NH)-NH₂、-O-フェニル、-CO-フェニル、-N(R⁰)-CO-低級アルキル、-N(R⁰)-CO-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-低級アルキレン-N(R⁰)-CO-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-CO-N(R⁰)-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-CO-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-CO-低級アルキレン-CO₂R⁰、-低級アルキレン-N(R⁰)₂、-低級アルキレン-CO₂R⁰、-低級アルキレン-CO-N(R⁰)₂、-低級アルキレン-N(R⁰)-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R⁰)-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R⁰)-SO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択さ

れる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、=N-O-R⁰ 又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、1～5 個の、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又は N(R⁰)₂ で置換されていてもよい、

また、R³、R⁴ 及 X^a における低級アルキレンは、1～5 個の、-OR⁰、-CO₂R⁰、-CON(R⁰)₂、-N(R⁰)₂、-N(R⁰)COR⁰ 又はヘテロ環で置換されていてもよい、

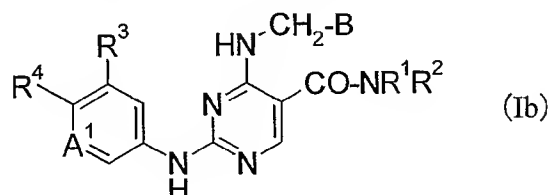
或いは、R³ 及び R⁴ が一体となって、*-N(R⁷)-(CH₂)₂-、*-(CH₂)₂-N(R⁷)-、*-CH₂-N(R⁷)-CH₂-、*-N(R⁷)-(CH₂)₃-、*-(CH₂)₃-N(R⁷)-、*-CH₂-N(R⁷)-(CH₂)₂-、*-(CH₂)₂-N(R⁷)-CH₂-、*-C(O)-N(R⁷)-(CH₂)₂-、*-(CH₂)₂-N(R⁷)-C(O)-、*-N(R⁷)-CH=CH-、*-CH=CH-N(R⁷)-、*-N=CH-CH=CH-、*-CH=N-CH=CH-、*-CH=CH-N=CH-、*-CH=CH-CH=N-、*-N=CH-CH=N-、*-CH=N-N=CH-、*-N(R⁷)-N=CH-、*-CH=N-N(R⁷)-、*-O-CH₂-O-、*-O-(CH₂)₂-O-、*-O-(CH₂)₃-O-、*-O-(CH₂)₂-N(R⁷)-、*-(CH₂)₂-C(O)-、*-CH=CH-C(O)-O-又は*-N=C(CF₃)-NH-、ここに、*は R³ で示す位置への結合を示す、

R⁷ : -H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル

B : 置換基を有していてもよいアリール、又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

R¹ 及び R² : 同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又は O-低級アルキル。)

4. 一般式 (Ib) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A¹ : CR⁵ 又は N、

R⁵ : -H、-低級アルキル、-O-低級アルキル、-ハロゲン、

R³ : -飽和ヘテロ環、又は-X^b-飽和ヘテロ環、

X^b : -低級アルキレン-、-O-、-N(R⁰)-、-O-低級アルキレン-、-S-低級アルキレン-、-SO-低級アルキレン-、-SO₂-低級アルキレン-、-N(R⁰)-低級アルキレン-又は-低級アルキレン-CO-

R^0 : 同一又は互いに異なって、H 又は低級アルキル、

R^4 : -H、-ハロゲンで置換された低級アルキル、-OH、-NH-CHO、-CON(R^0)₂、-ハロゲンで置換された低級アルキレン-OH、-低級アルキレン-NH₂、-低級アルキレン-NHCONH₂、-低級アルキレン-CO₂H、-低級アルキレン-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-CN、-CH(低級アルキレン-OH)₂ 又は -X^a-R^{4a}、

X^a : 単結合、-O-、-CO-、-S-、-SO₂-、-N(R^0)-、-N(R^0)CO-、-N(R^0)SO₂-、-低級アルキレン-O-、-低級アルキレン-N(R^0)-、-低級アルキレン-N(R^0)CO-又は-低級アルキレン-N(R^0)SO₂-、-低級アルキレン-N(R^0)CO₂-、-N(CO- R^0)-、-N(SO₂-低級アルキル)-、-CON(R^0)-、-低級アルキレン-O-CO-、-低級アルケニレン-CO-、-低級アルケニレン-CON(R^0)-、-低級アルケニレン-CO₂-、-O-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-N(R^0)-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-CO-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、-CON(R^0)-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-又は-N(R^0)CO-(CH₂)_k-シクロアルキレン-(CH₂)_m-、

k 及び m : 同一又は互いに異なって、0、1、2、3 又は 4、

R^{4a} : 低級アルキル、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、低級アルキレン-フェニル、低級アルキレン-ヘテロアリール、低級アルキレン-OH、低級アルケニル、低級アルケニレン-フェニル又は低級アルケニレン-ヘテロアリール、

ここに、R³ 及び R^{4a} における飽和ヘテロ環及びヘテロアリールは、1～5 個の、低級アルキル、ハロゲン、-OR⁰、-S-低級アルキル、-S(O)-低級アルキル、-SO₂-低級アルキル、低級アルキレン-OR⁰、-N(R^0)₂、-CO₂R⁰、-CON(R^0)₂、-CN、-CHO、-SO₂N(R^0)₂、-N(R^0)-SO₂-低級アルキル、-N(R^0)-CO-N(R^0)₂、-N(R^0)-CO₂-低級アルキル、-N(R^0)-CO₂-シクロアルキル、-NH-C(=NH)-NH-低級アルキル、-NH-C(=N-CN)-NH-低級アルキル、ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-NH-C(=NH)-NH₂、-O-フェニル、-CO-フェニル、-N(R^0)-CO-低級アルキル、-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)₂、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキレン-N(R^0)₂、-CO-N(R^0)-低級アルキレン-N(R^0)₂、-CO-低級アルキレン-N(R^0)₂、-CO-低級アルキレン-CO₂R⁰、-低級アルキレン-N(R^0)₂、-低級アルキレン-CO₂R⁰、-低級アルキレン-CO-N(R^0)₂、-低級アルキレン-N(R^0)-CO-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-CO₂-低級アルキル、-低級アルキレン-N(R^0)-SO₂-低級アルキル、-低級アルキ

レン-ヘテロ環(当該ヘテロ環は低級アルキル、OH 及び低級アルキレン-OH から選択される 1～5 個の置換基で置換されていてもよい)、-低級アルキレン-O-低級アルキレン-フェニル、 $=N-O-R^0$ 又はオキソで置換されていてもよく、フェニル及びシクロアルキルは、1～5 個の、低級アルキル、OH、O-低級アルキル又は $N(R^0)_2$ で置換されていてもよい、

また、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 及 X^a における低級アルキレンは、1～5 個の、 $-OR^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)COR^0$ 又はヘテロ環で置換されていてもよい、

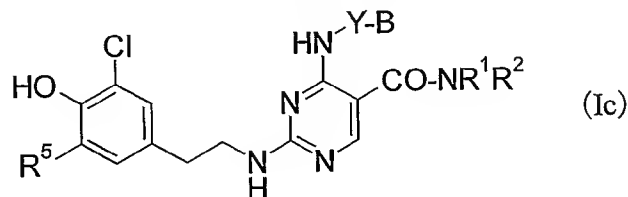
或いは、 R^3 及び R^4 が一体となって、 $*-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $*-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $*-CH_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $*-N(R^7)-(CH_2)_3-$ 、 $*-(CH_2)_3-N(R^7)-$ 、 $*-CH_2-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $*-(CH_2)_2-N(R^7)-CH_2-$ 、 $*-C(O)-N(R^7)-(CH_2)_2-$ 、 $*-(CH_2)_2-N(R^7)-C(O)-$ 、 $*-N(R^7)-CH=CH-$ 、 $*-CH=CH-N(R^7)-$ 、 $*-N=CH-CH=CH-$ 、 $*-CH=N-CH=CH-$ 、 $*-CH=CH-N=CH-$ 、 $*-CH=CH-CH=N-$ 、 $*-N=CH-CH=N-$ 、 $*-CH=N-N=CH-$ 、 $*-N(R^7)-N=CH-$ 、 $*-CH=N-N(R^7)-$ 、 $*-O-CH_2-O-$ 、 $*-O-(CH_2)_2-O-$ 、 $*-O-(CH_2)_3-O-$ 、 $*-O-(CH_2)_2-N(R^7)-$ 、 $*-(CH_2)_2-C(O)-$ 、 $*-CH=CH-C(O)-O-$ 又は $*-N=C(CF_3)-NH-$ 、ここに、*は R^3 で示す位置への結合を示す、

R^7 : -H、-低級アルキル、-CO-低級アルキル

B: 置換基を有していてもよいアリール又は置換基を有していてもよいヘテロアリール、

R^1 及び R^2 : 同一又は互いに異なって、H、置換基を有していてもよい低級アルキル又は O-低級アルキル。))

5. 一般式 (Ic) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩。



(式中の記号は以下の意味を有する。)

R^5 : -H 又はハロゲン、

B: 低級アルキル及びハロゲンから選択される 1～3 個の置換基を有していてもよいフェニル、

Y: 単結合又は $-CH_2-$ 、

R^1 及び R^2 : 同一又は互いに異なって、H 又は置換基を有していてもよい低級アルキ

ル。

6. 4-ベンジルアミノ-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2,6-ジフルオロベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-[(2-フルオロ-6-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-[(1-メチルピペリジン-3-イル)オキシ]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルオキシ)フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-[(4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)アミノ]-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、2-({4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)フェニル}アミノ)-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-ベンジルアミノ-2-({2-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミド、4-ベンジルアミノ-2-({2-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシフェニル)エチル}アミノ}ピリミジン-5-カルボキサミドからなる群から選択されるジアミノピリミジンカルボキサミド、2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]-4-[(2-チエニルメチル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド、4-({[(3-クロロ-2-チエニル)メチル]アミノ}-2-[(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド及び 2-({[3-(2-モルホリン-4-イルエチル)フェニル]アミノ}-4-[(2,3,6-トリフルオロベンジル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキサミド又はその塩。
7. 請求の範囲 3～6 に記載のジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。
8. 呼吸器疾患の予防又は治療剤である請求の範囲 7 記載の組成物。
9. 喘息の予防又は治療剤である請求の範囲 8 記載の組成物。

- 1 0. 慢性閉塞性肺疾患の予防又は治療剤である請求の範囲 8 記載の組成物。
- 1 1. STAT6 の活性化阻害剤製造のための、請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩の使用。
- 1 2. Th2 細胞の分化抑制剤製造のための、請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩の使用。
- 1 3. 有効量の請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩を、哺乳動物に投与することからなる STAT6 の活性化を阻害する方法。
- 1 4. 有効量の請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示されるジアミノピリミジンカルボキサミド誘導体又はその塩を、哺乳動物に投与することからなる Th2 細胞の分化を抑制する方法。

Sequence Listing

<110> Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> Diaminopyrimidinecarboxamide Derivatives

<130> Y0324

<150> JP 2002-190959

<151> 2002-06-28

<160> 4

<210> 1

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: enhancer

<400> 1

togagcgtg ttgctcaatc gattcccaa gaacagagct gttgctcaat cgattccca 60

agaaeagaga a

71

<210> 2

<211> 71

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: enhancer

<400> 2

gatcttctct gtcttggga agtcgattga gcaacagctc tgtcttggg aagtcgattg 60

agcaacagcg c

71

<210> 3

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: TATA box

<400> 3

gatctggggg gctataaaag ggggta

26

<210> 4

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: TATA box

<400> 4

agcttaccce ctttatagc ccccca

26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D239/48, A61K31/505, 31/506, 31/5377, 31/541, 31/551,
A61P11/00, 11/06, 43/00, C07D401/12, 403/12, 405/12,
409/12, 417/12, A61K31/553, C07D405/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D239/48, A61K31/505, 31/506, 31/5377, 31/541, 31/551,
C07D401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K31/553,
C07D405/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 99/31073 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 June, 1999 (24.06.99), Claims; examples 8, 39, 52 & EP 1054004 A	1, 2, 11, 12 3-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 July, 2003 (28.07.03)

Date of mailing of the international search report
12 August, 2003 (12.08.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/08129

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 13, 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 13 and 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/48, A61K31/505, 31/506, 31/5377, 31/541,
31/551, A61P11/00, 11/06, 43/00, C07D401/12, 403/12, 405/12,
409/12, 417/12, A61K31/553, C07D405/14

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D239/48, A61K31/505, 31/506, 31/5377, 31/541,
31/551, C07D401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12,
A61K31/553, C07D405/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 99/31073 A (山之内製薬株式会社) 1999. 0 6. 24, 請求の範囲、実施例 8, 39, 52 & EP 105 4004 A	1, 2, 11, 12 3-10

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 07. 03

国際調査報告の発送日

12.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

内藤 伸一

4P

8615

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

- 請求の範囲 13, 14 の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則 6. 4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。